

JEAN LOUIS DUPAS

Interne des Hôpitaux

LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

ROLE DE LA GASTRITE ANTRALE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 JUIN 1975

Président de Thèse : Monsieur le Professeur A. LORRIAUX
Juges : Monsieur le Professeur R. STOPPA
: Monsieur le Professeur F. POTET
: Monsieur le Professeur J. PIETRI

JEAN LOUIS DUPAS

Interne des Hôpitaux

LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

ROLE DE LA GASTRITE ANTRALE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 JUIN 1975

Président de Thèse : Monsieur le Professeur A. LORRIAUX
Juges : Monsieur le Professeur R. STOPPA
: Monsieur le Professeur F. POTET
: Monsieur le Professeur J. PIETRI



A ANETTE, MA FEMME,

A STEPHANE ET AURELIA, MES ENFANTS,

Je dédie affectueusement cette thèse.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici un modeste témoignage de ma
reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES BEAUX PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

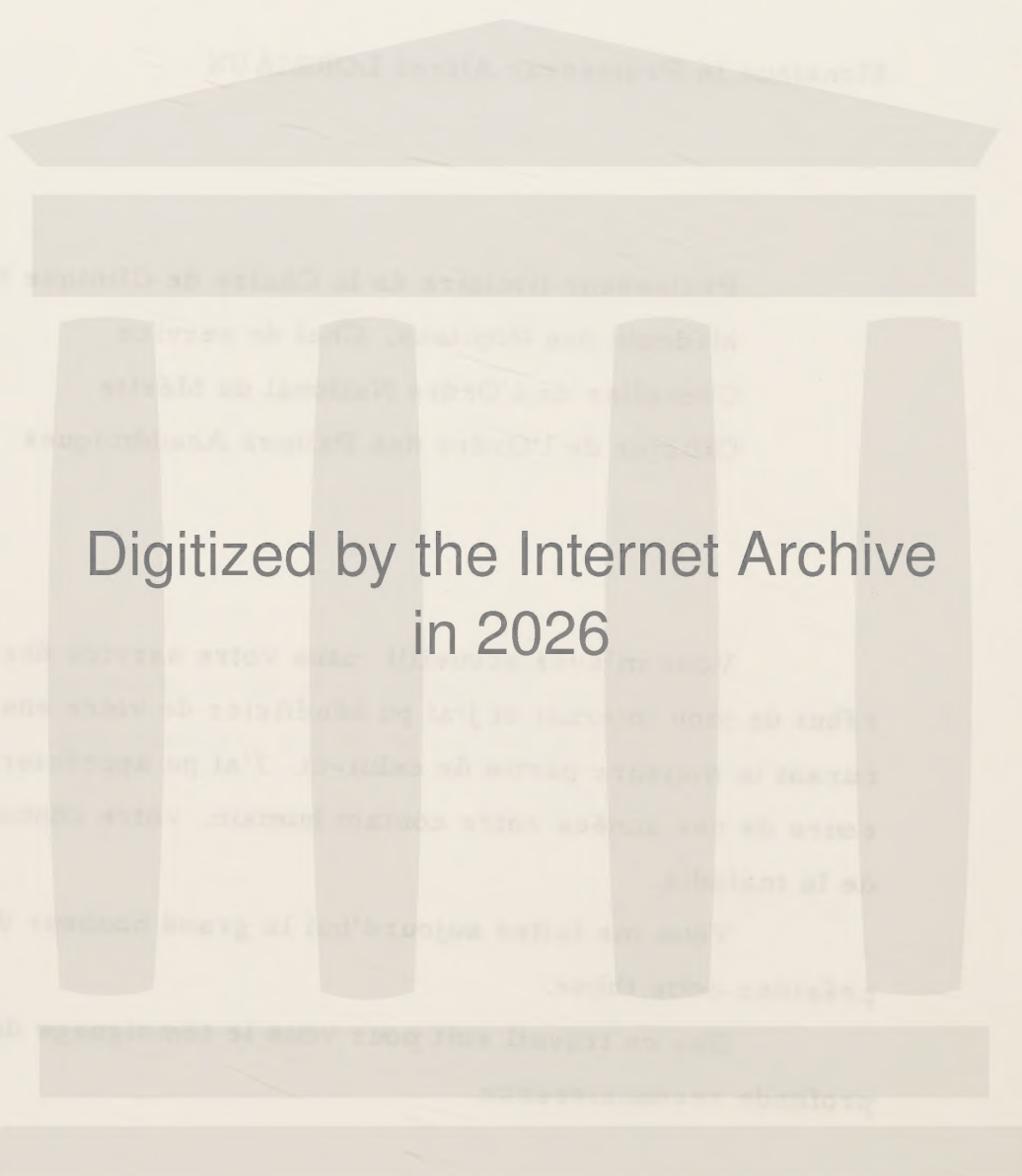
Monsieur le Professeur Alfred LORRIAUX

Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de service
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous m'avez accueilli dans votre service dès le début de mon internat et j'ai pu bénéficier de votre enseignement durant la majeure partie de celui-ci. J'ai pu apprécier au cours de ces années votre contact humain, votre connaissance de la maladie.

Vous me faites aujourd'hui le grand honneur de présider cette thèse.

Que ce travail soit pour vous le témoignage de ma profonde reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur René STOPPA.

Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux, Chef de service
Croix de guerre 1939-1945

A la faculté puis à l'hôpital j'ai pu apprécier la
clarté de votre enseignement et la grande finesse de votre
esprit clinique. Vous m'avez toujours accueilli avec bienveillance.

Vous me faites le grand honneur d'être
parmi mes juges. Soyez toujours assuré de mon dévouement
et de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. POTET

Vous avez bien voulu m'aider dans la réalisation
de ce travail. Vous me faites le grand honneur d'accepter
de juger ce travail

Soyez en remercié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J PIETRI

L'accueil chaleureux que vous m'avez toujours
réservé m'a permis d'apprécier votre haute personnalité.

C'est un honneur et un plaisir de vous compter
parmi mes juges.

A Monsieur le Professeur Jean PARIS

Vous avez bien voulu m'accueillir un an dans votre service.

Vous m'avez fait bénéficier de votre expérience et j'ai pu apprécier l'étendue de votre culture.

Trouvez en ce travail, le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean Claude PARIS

Vous m'avez fait profiter de vos connaissances durant mon séjour à Lille.

Veillez trouver ici le gage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean Pierre CAPRON

Chef de Clinique. Assistant des Hôpitaux

Tu as eu l'idée originale de ce travail, et tu
as toujours su m'accorder ton aide et ton amitié.

Je te prie de trouver ici l'assurance de ma
profonde amitié.

Je tiens particulièrement à remercier pour
leur collaboration :

- Madame le Docteur AM WEISS
- Monsieur JP ACCARY
- Mademoiselle C POITEVIN
- Monsieur M FREVILLE
- Mademoiselle OSSART

A tous les externes de la Clinique Médicale A,

Pour leur Collaboration Technique

A tout le personnel de la Clinique Médicale A.

INTRODUCTION

L'identité physiologique, sinon anatomique, du sphincter inférieur de l'oesophage a été récemment affirmée. Il est vraisemblablement le principal mécanisme de prévention du reflux gastro-oesophagien. Celui-ci survient donc lorsque ce sphincter devient incompetent.

De nombreux travaux ont précisé, ces dernières années, les différents facteurs intervenant dans la régulation du sphincter inférieur de l'oesophage. De nombreuses discussions restent ouvertes quant au rôle exact de chacun de ces facteurs. Il apparaît cependant que la régulation sphinctérienne est sous la dépendance d'un contrôle neuro-humoral et hormonal. Le rôle déterminant de la gastrine a été démontré par la corrélation existant entre la pression basale du sphincter et le taux d'hormone circulante. L'incompétence du sphincter inférieur de l'oesophage serait en rapport avec un défaut de sécrétion gastrinique ou un défaut d'activité biologique de la gastrine libérée.

Au cours de l'exploration endoscopique des hernies hiatales nous avons été frappés par la fréquence avec laquelle était notée l'existence d'une béance pylorique et d'un reflux biliaire. Cette constatation nous a conduit à formuler l'hypothèse suivante : la béance pylorique pourrait être secondaire à l'irritation des nerfs pneumogastriques au niveau du hiatus diaphragmatique au cours des hernies hiatales. L'incompétence pylorique favoriserait le reflux biliaire duodéno-gastrique. L'agression de la muqueuse antrale par les sécrétions bilio-pancréatiques entraînerait progressivement l'apparition d'une gastrite chronique antrale de type atrophique. Cette altération muqueuse antrale se caractériserait par une diminution de la masse cellulaire "G" fonctionnelle (les cellules à gastrine ont une localisation prédominante dans l'antré de l'estomac normal).

Ceci aurait pour conséquence la diminution de libération de gastrine antrale sinon à l'état basal , tout au moins en réponse aux stimuli. Ce défaut de sécrétion gastrinique pourrait être à l'origine de l'incompétence du sphincter de l'oesophage.

Le but de ce travail est de mettre en évidence la diminution de la masse cellulaire G fonctionnelle chez les sujets ayant un reflux gastro-oesophagien. Ce travail comportera l'étude de deux paramètres : détermination de la courbe d'hypergastrinémie provoquée et comptage des cellules antrales à gastrine.

Le défaut de sécrétion antrale de la gastrine et la diminution de la masse cellulaire G de l'antra permettrait de confirmer l'hypothèse proposée qui serait un élément original dans la pathogénie du reflux gastro-oesophagien.

- CHAPITRE I -

LE HIATUS OESOPHAGIEN

E T

LA JONCTION OESO- GASTRIQUE

ANATOMIE NORMALE ET PHYSIOLOGIE

ANATOMIE NORMALE

Le passage de l'oesophage du thorax dans l'abdomen, se fait à hauteur de la dixième vertèbre dorsale par la traversée de la partie postérieure du diaphragme devant le flanc gauche du rachis. Cette partie postérieure du muscle est rattachée solidement aux premières vertèbres lombaires par deux piliers dont les fibres charnues gagnent, de part et d'autre du conduit, la partie centrale ou centre phrénique du diaphragme.

I LE HIATUS

L'orifice oesophagien du diaphragme est presque vertical comme les piliers qui le limitent. Il est elliptique, haut de 2,5 cm et large de 1 cm. Il s'ouvre huit fois sur dix dans le pilier droit dont les fibres directes le bordent à droite et les fibres croisées à gauche, formant une boucle devant lui.

II L'OESOPHAGE ET LA JONCTION OESO-GASTRIQUE

L'oesophage occupe l'angle antérieur du hiatus. L'angle postérieur, dans la divergence des fibres du pilier droit, est comblé par des éléments musculaires ou fibro-celluleux. Il est longé par les troncs des deux pneumogastriques : le gauche est situé en avant au contact du conduit ; le droit est plus écarté, souvent au contact du pilier droit.

Au-dessus du diaphragme, l'oesophage se distend, sur deux centimètres de hauteur, en une ampoule épiphrénique ; il se rétrécit légèrement dans la traversée du diaphragme et

s'élargit ensuite formant l'oesophage abdominal. Celui-ci s'ouvre "en sifflet" dans l'estomac et son bord droit se continue presque directement avec la petite courbure gastrique ; son bord gauche s'adosse à la grosse tubérosité formant l'angle de His. Le repli muqueux ainsi formé correspond à la valvule de GUBAROFF.

La limite entre les muqueuses oesophagienne et gastrique siège dans la région du cardia, parfois un peu plus haut, à un niveau qui n'est pas fixe et selon une limite irrégulière.

L'existence d'un sphincter anatomique, musculaire, au niveau du bas oesophage, a été longtemps discutée. Certains auteurs admettent son existence réelle : LENDRUM (169) affirme que ce sphincter est constitué par un anneau de fibres musculaires circulaires séparé du tissu musculaire voisin par des septa fibreux . LERCHE (170) décrit deux anneaux musculaires circulaires : l'un serait situé au niveau du cardia, et l'autre, un centimètre au-dessus du diaphragme. La plupart des anatomistes, cependant, s'accordent à reconnaître qu'il n'existe pas de formation, au niveau du bas oesophage, qui pourrait correspondre à un sphincter musculaire : la tunique musculaire longitudinale superficielle de l'oesophage ne présente pas d'épaississement au niveau de la jonction oesogastrique ; la tunique circulaire interne s'étend jusqu'au niveau de l'estomac où elle devient la couche musculaire moyenne.

III LES MOYENS DE FIXITE

Ils sont nécessaires au maintien du cardia sous le diaphragme. Le système est à la fois solide et souple, permettant les

contractions musculaires du conduit oesophagien et les mouvements du diaphragme. Il est constitué par 4 éléments:

1 - Le ligament phréno-oesophagien (membrane de LAIMER-BERTELLI), cônique, est attaché sur l'oesophage au niveau de l'hiatus et s'évase à la face inférieure du diaphragme.

2 - le ligament phréno-gastrique suspend la grosse tubérosité à la coupole diaphragmatique gauche.

3 - La faux de l'artère coronaire stomachique ancre la petite courbure gastrique à l'aorte.

4 - La pars condensa du petit épiploon a un rôle plus accessoire.

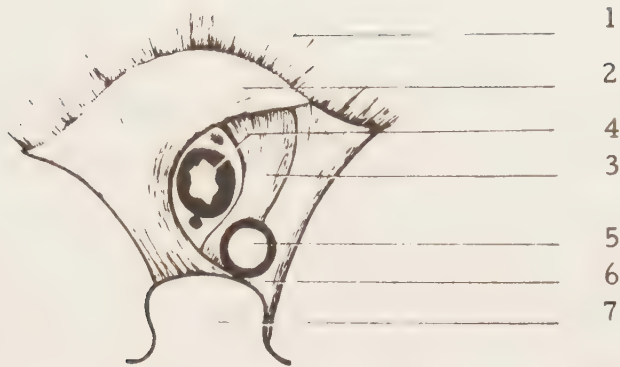


Fig. 1

Hiatus normal.

1. Centre phrénique.
2. Pilier droit direct.
3. Pilier droit croisé.
4. Œsophage et pneumo-gastriques.
5. Aorte.
6. Pilier gauche.
7. Corps vertébral.

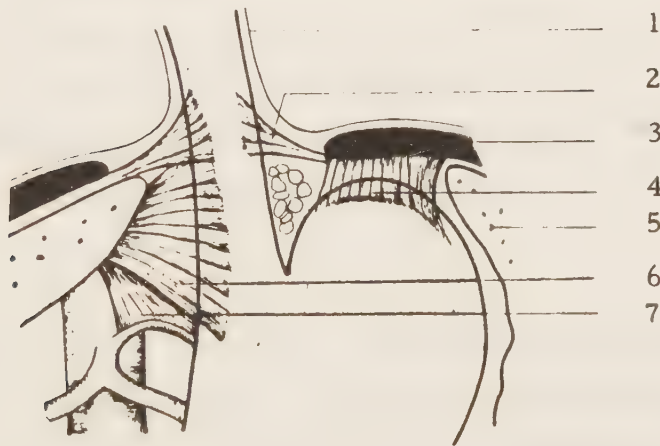


Fig. 2

Moyens de fixation.

1. Plèvre.
2. Ligament phrénico-œsophagien.
3. Diaphragme.
4. Ligament phrénico-gastrique.
5. Coupe de la rate.
6. Pars-condensa du petit épiploon.
7. Faux de l'artère coronaire stomachique.

Anatomie normale de l'hiatus et de la jonction oeso-gastrique.
(d'après M. GUIVARC 'H, Rev Prat, 1973, 23, 1309-1318).

PHYSIOLOGIE

La muqueuse oesophagienne ne bénéficie pas, comme les autres épithéliums digestifs, d'une immunité contre l'action des sécrétions gastriques ou intestinales. Le contact de la sécrétion gastrique acide normale ou des sécrétions bilio-pancréatiques peut, en quelques dizaines de minutes, entraîner une abrasion complète de l'épithélium málpighien normal. C'est dire l'importance des mécanismes qui doivent empêcher le reflux gastro-oesophagien tout en permettant le passage du bol alimentaire. La connaissance de ces mécanismes s'est précisée ces vingt dernières années (38, 249).

1- L'importance de la valvule de GUBAROFF est contestée et le rôle de l'angle de HIS semble négligeable. Cliniquement ou expérimentalement, il n'existe pas de corrélation entre l'existence d'un reflux gastro-oesophagien et l'effacement de l'angle de HIS (188, 211).

2- La théorie de la pince diaphragmatique est abandonnée : le pilier droit du diaphragme, qui cravate l'oesophage à son entrée dans l'abdomen, ne contribue qu'au maintien de celui-ci en position sous-diaphragmatique. Il est évident que, pendant les vomissements, le cardia reste ouvert malgré la contraction diaphragmatique (225). Expérimentalement, la destruction chez l'animal, du pilier droit du diaphragme n'entraîne pas l'apparition d'un reflux gastro-oesophagien (188, 189, 233).

3- L'existence d'un segment oesophagien abdominal a certainement une plus grande importance dans la prévention

du reflux gastro-oesophagien que les deux précédents mécanismes. La pression intraoesophagienne est négative et la pression intragastrique est positive favorisant le reflux gastrooesophagien. Cette pression intragastrique est le reflet de la pression intra-abdominale qui s'exerce aussi sur les parois externes du cardia et du segment oesophagien sous diaphragmatique, annulant l'effet précédent (105, 89). Dans les conditions physiologiques, la réplétion gastrique provoque une distension sans modification de la pression intraluminale. En position couchée et en position de Trendelenbourg, la pression intraluminale qui s'exerce au niveau de la jonction gastro-oesophagienne augmente ; la pression externe sur les parois du cardia augmente par déplacement de la masse abdominale et rétablit l'équilibre initial. En cas de réplétion gastrique importante ou d'augmentation de volume abdominal, il existe une adaptation du tonus de la paroi abdominale qui rétablit encore une fois l'équilibre des pressions au niveau du cardia. Enfin, physiologiquement, les contractions gastriques n'entraînent qu'une augmentation de pression de l'ordre de 5 à 6 cm d'eau, insuffisante pour provoquer l'apparition d'un reflux gastro-oesophagien.

Le rôle d'un segment abdominal de l'oesophage a paru longtemps très important (61 , 144, 188 , 249 , 260). L'individualisation d'un sphincter intrinsèque a fait réviser cette conception. Ce sont surtout les travaux de POPE (209), WINANS (259), COHEN et HARRIS (54, 55) qui ont réduit la place de ce mécanisme dans la prévention du reflux gastro-oesophagien : en effet ils ont pu montrer qu'un certain nombre de hernies hiatales ne s'accompagnaient pas de reflux gastro-oesophagien ; celui-ci à l'inverse, pouvait apparaître sans que l'on puisse mettre en évidence de hernie hiatale.

4- Le sphincter inférieur de l'oesophage

Son existence et son rôle, longtemps controversés, sont parfaitement admis aujourd'hui. Ce sphincter représente certainement la principale barrière anti-reflux de la jonction oeso-gastrique.

Pour une meilleure compréhension, l'étude physiologique du sphincter inférieur de l'oesophage sera développée dans un chapitre particulier.

- CHAPITRE II -

LE SPHINCTER INFERIEUR DE L'OESOPHAGE

PHYSIOLOGIE

Si sa réalité anatomique n'a jamais pu être formellement affirmée, l'identification physiologique d'un sphincter inférieur de l'oesophage (SIO) a pu être précisée à la suite des travaux de FYKE en 1956 (105) : la mesure des pressions intraluminales au niveau de l'oesophage inférieur montrait l'existence d'une zone de pression élevée entre l'oesophage et l'estomac qui avait "toutes les caractéristiques physiologiques d'un sphincter". En 1957, ATKINSON (8), BOTH A et coll.(28) confirment ces résultats. L'année suivante, CODE et coll.(43), VANTRAPPEN et coll.(248), INGELFINGER et coll (134), TUTTLE et coll (246) précisent certaines caractéristiques manométriques de ce sphincter intrinsèque qui serait caractérisé par un plateau de pression supérieur d'une dizaine de centimètres d'eau, à la pression du fundus, et situé un peu au-dessous du hiatus diaphragmatique. Nous envisagerons successivement les caractères manométriques du SIO, son contrôle nerveux et sa régulation hormonale.

I - ETUDES MANOMETRIQUES

Les premiers résultats vont se trouver modifiés par l'amélioration progressive des techniques de mesure des pressions intraluminales. Les manomètres à ballonnets et les cathéters non perfusés à ouverture distale sont abandonnés au profit de cathéters perfusés, à orifices latéraux, utilisés en "pull-through" (128,206 ,209 ,219 ,253 ,259). Les pressions obtenues sont plus élevées que celles obtenues par les précédentes méthodes et leur niveau est fonction du diamètre des cathéters utilisés (22 ,153). Les profils de pression sont cependant beaucoup plus précis et fiables.

1 - Profil manométrique

Par la méthode du "pull-through" , la remontée des cathéters du fundus dans l'oesophage met en évidence au niveau de la région oeso-cardiale, une élévation de pression d'environ 15 mm Hg par rapport à la pression fundique. Ce plateau de pression s'étend sur 2 à 5 cm de hauteur, et si l'on continue la remontée des cathéters, la pression devient négative. La zone de haute pression observée correspond au sphincter inférieur de l'oesophage. Sa limite supérieure correspondrait à la partie basse de l'ampoule épiph rénique ; sa limite inférieure est variable sur la partie distale de l'oesophage, au dessus du cardia (55).

Il est possible d'individualiser, au niveau de cette zone de haute pression le "point d'inversion respiratoire " (PIR). En inspiration profonde bloquée, la pression intragastrique est positive et la pression intraoesophagienne est négative. L'enregistrement des pressions en remontée continue met en évidence l'onde de transition, diphasique, qui correspond au PIR. On a longtemps pensé que ce PIR correspondait à la localisation du hiatus diaphragmatique (8 ,105 ,167 , 195 ,206 ,210). HARRIS et POPE (129) puis KAYE et coll. (151) ont montré que le PIR était en fait situé à la partie supérieure du sphincter, sans rapport direct avec le hiatus diaphragmatique.

KAYE et SHOWALTER (151), utilisant un faisceau de trois cathéters perfusés à orifices latéraux disposés sur un même niveau, ont précisé la configuration spatiale du SIO. Il n'est pas symétrique et ses limites inférieure et supérieure sont obliques " en biseau".

2- Variations physiologiques de pression

Le tracé basal de pression du SIO est altéré par la déglutition : 1,5 à 2,5 secondes après la déglutition, on note une chute de la pression de repos du sphincter qui persiste jusqu'à ce que l'onde péristaltique atteigne la jonction oesogastrique (105, 152, 157 , 206). L'existence de ce réflexe de relâchement du sphincter inférieur de l'oesophage a parfois été mise en doute (242). WINANS (257) a précisé cependant les modifications de pression en rapport avec la déglutition et les mouvements respiratoires. Selon cet auteur, la pression sphinctérienne ne serait pas modifiée par la respiration et les fluctuations observées dans l'enregistrement des pressions seraient dues au déplacement vertical du sphincter par rapport au cathéter : en inspiration ou expiration bloquées les pressions enregistrées lors de la remontée du cathéter sont identiques et seule la localisation du sphincter par rapport à l'orifice nasal est différente. WINANS (257) a montré, d'autre part, que la distension de la partie moyenne de l'oesophage par un ballonnet entraîne une diminution de la hauteur du sphincter (hauteur du plateau de pression) avec chute de pression de 65% par rapport à son niveau de base. L'explication physiologique de ce phénomène n'est pas donnée mais pourrait correspondre à un réflexe local. Ces résultats expérimentaux évoquent ce qui peut être observé au niveau du SIO lors de la déglutition.

Lors des premières études manométriques effectuées chez l'homme, certaines variations de pression intraluminales du SIO semblaient, très justement, être la conséquence d'une modification des pressions entourant le sphincter et affectant

la force de celui-ci par phénomène mécanique. FYKE et coll. (105) avaient montré qu'il existait une variation simultanée de la pression du SIO et de la pression intra-abdominale. Cette modification de pression du SIO avait été initialement attribuée à une compression passive du segment intra-abdominal de l'oesophage (105, 247) : l'enregistrement par cathéters non perfusés montrait, en effet, que l'importance des changements de pression du SIO était équivalente à l'importance des changements de pression intra-abdominale. En 1965 WANKLING et coll., LIND et coll. (254, 174) utilisent des cathéters perfusés pour étudier les rapports de la pression du SIO et de la pression gastrique. Ils montrent chez les sujets normaux que l'augmentation de la pression du SIO n'est pas égale à l'augmentation de pression intragastrique, mais qu'elle lui est supérieure d'environ 60%. La même étude, chez les sujets porteurs de hernie hiatale donne les mêmes résultats alors que la pression intrathoracique qui entoure le SIO n'est pas modifiée par les changements de pression abdominale ; l'augmentation de pression du SIO est la même que chez les sujets normaux. Ces résultats suggèrent que la modification de pression enregistrée au niveau du sphincter est due à une contraction de celui-ci en réponse à une modification de la pression intragastrique.

Chez des sujets porteurs de hernie hiatale, COHEN et HARRIS (52, 53, 54) étudient l'influence de la pression intrathoracique sur la réponse du sphincter à une modification de la pression gastrique : cette réponse est la même, que la pression intrathoracique soit augmentée (manoeuvre de VALSALVA), ou diminuée (manoeuvre de MUELLER). Ces résultats ont été confirmés par les études ultérieures de BUTTERFIELD et coll. (29), DIAMANT et coll. (76), DODDS et coll. (81), et

NAGLER et coll.(195). Ainsi, la réponse du SIO à une augmentation de la pression gastrique est : 1) une caractéristique propre au sphincter lui-même ; 2) identique quelle que soit la position du sphincter au-dessus ou au-dessous du diaphragme ; 3) indépendante de la pression avoisinante. De plus il existe une relation linéaire entre la réponse à une augmentation donnée de la pression gastrique et la pression basale du sphincter inférieur de l'oesophage.

La nature de la réponse du SIO aux modifications de la pression abdominale n'est pas parfaitement connue. Il a été suggéré que le mécanisme de cette réponse était nerveux (arc réflexe) conduit par l'intermédiaire des filets nerveux des pneumo-gastriques (63 , 172).

L'amélioration des techniques manométriques a permis une meilleure connaissance de la physiologie du SIO. La valeur réelle de ces méthodes d'étude a été démontrée par COHEN et HARRIS (54) qui ont mis en évidence la corrélation parfaite entre la pression intraluminale du SIO et sa force réelle.

II - CONTROLE NERVEUX ET HUMORAL

L'intervention des nerfs pneumogastriques dans la régulation nerveuse du SIO est connue depuis de nombreuses années mais son véritable rôle a été longtemps mal compris (134). Jusqu'à ces dernières années, la plupart des auteurs

avaient accepté l'idée que les pneumogastriques pouvaient conduire un influx inhibiteur ou un influx capable de stimuler le sphincter (97). CLARK et VANE (39) avaient ainsi montré chez le chat que, après vagotomie cervicale, la stimulation électrique du bout périphérique provoquait un relâchement ou une contraction du sphincter selon la fréquence et l'intensité du courant utilisé et selon le tonus basal du sphincter au moment de la stimulation. L'amélioration des techniques manométriques a permis récemment de préciser les éléments du contrôle nerveux du SIO (49, 213, 244). L opossum est un mammifère qui possède un sphincter inférieur de l'oesophage similaire à celui de l'homme (37). RATTAN et GOYAL (213) après vagotomie bicervicale et excitation du bout périphérique des pneumogastriques, ont montré que la réponse était purement inhibitrice ; la stimulation du bout central entraîne une contraction du sphincter , de caractère réflexe, transmise par voie extravagale chez ces animaux bivagotomisés. Les nerfs pneumogastriques ne transmettent donc aucun influx stimulant et leur effet sur le sphincter est purement inhibiteur ; ils contiennent cependant certaines fibres afférentes appartenant à un arc réflexe , à l'origine de réponses de contraction, dont la voie efférente est extra-vagale.

Depuis plus de 70 ans, nombreux sont les travaux qui ont porté sur l'action de substances anticholinergiques au niveau de l'oesophage avec des résultats souvent peu concordants. En ce qui concerne le SIO, BETTARELLO et coll.(21) en 1960, ont montré que l'atropine par voie veineuse entraînait une diminution significative de la pression basale intraluminale. VAN DER STAPPEN et coll. (247) observent les mêmes effets après administration d'une substance anticholinergique différente. LIND et coll. (173) obtenant les mêmes résultats pensent que dans les conditions basales, la pression du sphincter est en

partie sous le contrôle d'un mécanisme cholinergique. Ils montrent d'autre part que l'atropine inhibe l'élévation de pression du sphincter secondaire à une augmentation de pression intra-abdominale : l'action de l'atropine est, dans ce cas nettement plus intense. LIND et coll.(173,174), CRISPIN et coll.(63) WANKLING et coll.(254) suggèrent donc que la réponse du sphincter à une augmentation de pression intra-abdominale est sous la dépendance d'un arc réflexe : la branche afférente est dépendante du pneumogastrique, la branche efférente correspond à un mécanisme cholinergique. Il est à noter cependant que si l'atropine administrée par voie veineuse inhibe la contraction du SIO, il semble que , par voie orale, elle n'entraîne aucune inhibition du sphincter (156). Pour confirmer ces résultats l'administration de substances cholinergiques (physo stigmine et acétylcholine), ou d'inhibiteurs de la cholinestérase entraîne une mise en tension du sphincter (244) ; ces constatations ont été faites essentiellement au cours des recherches portant sur la régulation hormonale du SIO et sa physiopathologie, éléments qui seront détaillés dans les chapitres suivants.

III- REGULATION HORMONALE DU SIO

Les premiers travaux qui ont mis en évidence la possibilité d'une régulation hormonale du SIO datent de 1969. Indépendamment GILES, MASON et coll.(108) puis CASTELL et HARRIS (34) montrent que la gastrine peut agir sur le SIO.

1- Action de la gastrine sur le SIO

Dans une étude préliminaire, GILES, HUMPHRIES et coll(107) avaient noté que le contact de l'acide chlorhydrique sur

la muqueuse oesophagienne du sphincter entraînait une augmentation de pression de celui-ci : il s'agissait vraisemblablement d'un mécanisme réflexe myentérique local, et l'abolition de la réponse à la stimulation acide par une injection d'atropine était en faveur de cette hypothèse. GILES, CLARK et coll. (106) dans un autre travail préliminaire, montrent que la perfusion acide du bas oesophage entraîne, non pas une diminution de la sécrétion acide gastrique basale, (qui aurait pu être une réaction de défense), mais au contraire, une augmentation de celle-ci. Cette élévation de la sécrétion acide gastrique s'associait donc à une augmentation de la pression du sphincter oesophagien. La connaissance récente de certains effets de la gastrine et de la pentagastrine sur la motricité de l'intestin et de l'estomac (17, 18 191, 229) conduisait ces auteurs à étudier les effets de cette hormone sur le SIO chez l'homme.

Indépendamment, CASTELL et HARRIS (34) en arrivent à proposer le même type d'étude après une suite de constatations diverses. Recherchant un mécanisme protecteur du bas oesophage contre l'acidité gastrique, ils étudient les rapports de la pression du SIO et de l'acidité gastrique ; ils constatent après stimulation de la sécrétion acide gastrique par l'Histalog (2 mg/kg) ,une augmentation significative ($p < 0,001$) de la pression sphinctérienne chez tous les sujets (la pression moyenne du SIO passe de $13,6 \pm 3$ mm Hg à $27,5 \pm 4,2$ mm Hg) : il existe donc une relation évidente entre l'augmentation de l'acidité gastrique et l'élévation de la pression du SIO. Dans un groupe de malades atteints de maladie de Biermer, la pression du SIO ne se modifie pas après injection d'Histalog, ce qui permet de penser que cette substance n'a pas d'effet direct sur le sphincter. Afin de déterminer si l'élévation de la pression du SIO est due à l'action de l'acidité gastrique. CASTELL et HARRIS réalisent une instillation, dans l'estomac, de HCl (0,1 N) et de Na OH (0,1 N) alternativement, chez des sujets normaux : l'instillation acide est suivie d'une diminution

de la pression du SIO , l'alcalinisation est suivie d'une augmentation de la pression du sphincter. Ces constatations éliminent la responsabilité directe de l'acidité gastrique et suggèrent l'intervention de la gastrine endogène dans la régulation du SIO.

GILES, MASON et coll.(108) notent une augmentation significative de la pression du SIO après injection intraveineuse de gastrine I à des doses variant de 0,005 à 1 u./kg, cet effet étant aboli par l'injection préalable d'atropine. L'augmentation de la pression sphinctérienne est moindre après perfusion intraveineuse de Pentagastrine (0,6 µg/kg/h). Cette dernière constatation confirme les conclusions de MISIEWICZ et coll. (191) qui avaient déjà montré que la pentagastrine avait un effet moteur moins net que la gastrine sur la fibre musculaire lisse du tube digestif. La faible réponse du sphincter oesophagien à la pentagastrine administrée en perfusion sera confirmée ultérieurement par FRANK et coll.(104).

CASTELL et HARRIS (35) montrent cependant que l'injection sous-cutanée de pentagastrine (1 µg/kg) entraîne en 2 minutes une élévation de la pression du SIO atteignant son maximum à 7 minutes et revenant à sa valeur initiale en 30 minutes. D'autre part ils obtiennent après ingestion d'un repas protéique - dont on sait qu'il entraîne une libération de gastrine endogène (35 123, 160,183 ,197)- la même réponse que celle qui peut être obtenue après injection de gastrine. Il semble donc que l'action démontrée de la gastrine sur le SIO soit de type physiologique puisqu'on note une élévation de la pression du SIO après repas test ou après injection de pentagastrine à des doses (1 µg/kg) qui sont submaximales pour la stimulation

acide gastrique (la dose de stimulation maximale acide gastrique étant de $6 \mu\text{g/kg}$). Si on admet que la gastrine est libérée au niveau de l'antré gastrique, les sujets ayant subi une antrectomie ne devraient plus pouvoir répondre au stimulus alimentaire; CASTELL et coll.(35) ont montré que l'alcalinisation du moignon gastrique provoquait une élévation de la pression du SIO qui était cependant beaucoup moins importante que chez le sujet normal. Une explication possible a été donnée par Mc GUIGAN (184) qui pense que, si les cellules à gastrine prédominent au niveau de l'antré, elles peuvent siéger dans tout l'estomac. Il est à noter enfin que, chez l'homme, malgré une importante augmentation des pressions sphinctériennes obtenues chez tous les sujets étudiés après divers stimuli, il n'a été noté aucune douleur retrosternale ni dysphagie ; de plus le sphincter oesophagien se relâchait normalement à la déglutition.

A la suite de ces travaux chez l'homme normal, l'action de la gastrine sur le SIO a vu ses mécanismes précisés par les recherches expérimentales pratiquées chez l'opossum. LIPSHUTZ et COHEN (175) déterminent les courbes longueur-tension du muscle circulaire lisse sphinctérien et la longueur de tension optimale qu'ils utilisent comme référence standard pour comparer divers stimuli neuro-humoraux (acétylcholine, norépinéphrine et gastrine I de synthèse). La dose minimale de gastrine I nécessaire pour obtenir une réponse musculaire est 100 fois plus faible pour le sphincter que pour le tissu musculaire oesophagien adjacent ; la concentration moléculaire de gastrine I est 10,7 fois plus faible que la dose d'acétylcholine et de norepinéphrine nécessaire pour obtenir une

réponse sphinctérienne identique. Ces résultats confirment *in vitro* le rôle de la gastrine dans la régulation du SIO.

COHEN et LIPSHUTZ (58) déterminent les courbes dose -réponse pour la gastrine I (réponses données en pourcentage d'augmentation par rapport à la pression basale) : la courbe est sigmoïde avec une dose-seuil de $0,025 \mu\text{g/kg}$ une phase de réponse linéaire et une réponse maximale égale à 460% de la pression basale pour une dose de $0,7 \mu\text{g/kg}$ (les doses supérieures donnent une réponse moins importante en raison d'un phénomène d'auto-inhibition par saturation des récepteurs à haute affinité gastrinique).

LIPSHUTZ, HUGHES et COHEN (179) ont précisé le rôle de la gastrine endogène dans la détermination de la force du SIO chez l'opossum par l'emploi d'un sérum antigestrine de titre élevé : la gastrine de l'opossum est en effet identique immunologiquement à la gastrine I humaine. Cette étude était donc basée sur la possibilité pour le sérum antigestrine de se lier à la gastrine endogène de l'opossum et de la rendre biologiquement inactive. Après administration de sérum antigestrine, la réponse du sphincter à la stimulation gastrinique est diminuée alors que la réponse à l'acétylcholine n'est pas modifiée : le sérum antigestrine rend la gastrine biologiquement inactive sans altérer la capacité du sphincter de se contracter en réponse à d'autres stimuli ; ce sérum anti-gastrine provoque d'autre part une réduction de la pression basale du SIO : la dose minimale de sérum qui permet d'obtenir une chute de pression basale est de $0,001 \text{ ml}$ et la diminution maximale peut atteindre $80 \pm 3,1 \%$ avec une dose de 2 ml de sérum. Enfin LIPSHUTZ et coll. (179) ont montré que la réponse du SIO à l'hypergastrinémie endogène

(obtenue par alcalinisation gastrique) était totalement abolie par l'adjonction de sérum antigastrine (étude contrôlée). Ces derniers résultats permettent d'affirmer le rôle majeur de la gastrine dans la régulation de la pression du SIO'; ils ont ultérieurement été confirmés par KUNATH et HOLLEVOET (166).

Les mécanismes d'action de la gastrine sur le SIO ont été particulièrement étudiées par LIPSHUTZ et coll. (181, 221) chez l'opossum et par ROLING et coll. (221). Ils ont montré que la gastrine agissait au niveau des nerfs cholinergiques post-ganglionnaires en augmentant la libération d'acétylcholine : son action est en effet augmentée par l'adjonction de médiateurs cholinergiques (physostigmine), et abolie par l'adjonction d'atropine, antagoniste compétitif de l'acétylcholine.

Si à la suite de ces différentes études, le rôle de la gastrine dans la régulation du SIO semblait bien déterminé, ces deux dernières années ont vu cette affirmation remise en question. En effet, les premiers résultats qui viennent d'être exposés n'étaient basés que sur certains moyens indirects de mise en évidence d'une intervention de la gastrine et aucun dosage hormonal n'avait été fait par ces différents auteurs. ROGERS et coll. (220), HIGGS et coll. (131), KLINE et coll. (158, 159), n'observent pas de modification de la gastrinémie (dosage radio-immunologique) après alcalinisation gastrique. HIGGS et coll. (131) notent cependant une augmentation de la pression du SIO ce qui n'est confirmé ni par ROGERS et coll. (220), ni par KLINE et coll. (158, 159). Ces résultats discordants ne

peuvent, bien sûr, en aucun cas, rejeter l'hypothèse d'une intervention de la gastrine dans la régulation du SIO, mais ils doivent faire admettre que le rôle de la gastrine est certainement moins prépondérant qu'on ne pouvait le penser à la suite des premiers résultats et des applications physiopathologiques qui leur avaient succédé (chapitre III). Cet avis partagé par GROSSMAN et STURDEVANT (117, 239), semble confirmé par un récent travail de DODDS et coll. (79, 80) qui ne trouvent aucune corrélation entre la gastrinémie et la pression du SIO chez l'homme.

Deux hypothèses peuvent être proposées pour tenter d'expliquer la discordance de ces résultats :

1 - La contraction du SIO a été le plus souvent obtenue après injection intraveineuse de gastrine I de synthèse ou de pentagastrine ; les taux sériques de ces hormones sont nettement supérieurs au taux physiologique dans les minutes qui suivent l'injection (ceci serait en accord avec la faible efficacité de la pentagastrine administrée en perfusion continue). GROSSMAN (117) admet que l'action de la gastrine sur le SIO est réelle mais qu'elle est de type pharmacologique plus que physiologique ; cet avis est, là encore, très discuté (47, 70, 146).

2 - GREGORY et TRACY ont montré que la gastrine était un heptadecapeptide (17 ac. aminés) de poids moléculaire 2100, cette molécule pouvant être ou non sulfatée sur le groupement Tyrosine 12 (G - 17 - I et G - 17 - II) avec un tetrapeptide

actif terminal caractéristique (TRY - MET - ASP - PHE - NH₂). Cette "little" gastrine n'est, en fait, qu'une petite fraction de l'hormone circulante dont la plus grande partie est une protéine de poids moléculaire plus élevé (7000) correspondant à la "big" gastrine composée de 34 acides aminés (263,265). YALOW et BERSON ont isolé une "big-big" gastrine de poids moléculaire plus élevé (264,265). D'autres formes ont été individualisées par REHFELD (216) et en particulier un composant I légèrement différent de la "big-big" gastrine. GREGORY et TRACY (115) ont enfin isolé une "mini" gastrine composée de 13 acides aminés. Cette hétérogénéité de la gastrine sérique explique les difficultés rencontrées pour préciser l'action physiologique de chacune de ces formes : on peut se poser la question de savoir si le dosage radio-immunologique mesure toutes les fractions de la gastrine. Il est possible que des modifications apparaissent dans la concentration sérique d'une ou de plusieurs de ces fractions sans changer la concentration totale de la gastrine (80, 131, 239).

Il est bien évident, que, comme de nombreux exemples l'illustrent en physiologie, la régulation d'un organe donné met souvent en jeu deux ou plusieurs mécanismes différents (70). La connaissance de similitudes chimiques et d'interrelations physiologiques entre les différentes hormones gastro-intestinales conduit à penser qu'en dehors de la gastrine, d'autres substances hormonales pouvaient intervenir dans la régulation du SIO. Il en est ainsi pour la sécrétine, la cholecystokinine et le glucagon.

2 - Action de la sécrétine sur le SIO

La sécrétine dont la structure a été précisée par JORPES (149) est une hormone digestive sécrétée au niveau du

duodénum. Sa sécrétion est stimulée par l'augmentation de l'acidité ou la présence de graisses au niveau du duodénum (133). Son action inhibitrice sur la sécrétion gastrique est connue (147 262) ; HANSKY et coll. (125) ont mis en évidence une diminution de la gastrinémie après injection de sécrétine naturelle chez l'homme. COHEN et LIPSHUTZ (58) ont étudié l'interaction de la gastrine et de la sécrétine sur le SIO. L'acidification duodénale ou l'injection intraveineuse de sécrétine pure (1 u. / kg) inhibe la réponse du SIO chez des sujets normaux recevant 0, 5 ug /kg de gastrine I (dose provoquant normalement une augmentation de la pression sphinctérienne de 400%). La pression de repos n'est que légèrement diminuée par les mêmes doses de sécrétine ; cependant si la dose injectée est supérieure à 1 u. / kg (dose de sécrétion pancréatique maximale), la pression basale du SIO peut diminuer de 60% à 70% de sa valeur initiale, mais cet effet est pharmacologique et non pas physiologique. COHEN et LIPSHUTZ (58) pensent que la sécrétine n'agit pas comme antagoniste mais qu'elle inhibe chimiquement la gastrine avant que celle-ci n'atteigne son récepteur. GROSSMAN (116) est d'un avis différent ; il émet l'hypothèse que tous les récepteurs hormonaux digestifs possèdent un double site actif : l'un a une affinité pour les peptides gastrin-like, l'autre une affinité pour les peptides secretin-like. Le site d'action de la sécrétine serait inhibiteur au niveau du SIO.

3 - Action de la cholecystokinine sur le SIO.

La cholecystokinine a la remarquable caractéristique de posséder le même pentapeptide terminal que la gastrine (149). On sait qu'elle inhibe l'effet sécrétoire gastrique de la gastrine et de la pentagastrine (148 202) par un mécanisme d'inhibition.

compétitive agissant au niveau des mêmes récepteurs (116). En 1972 NEBEL et CASTELL (197) mettent en évidence une diminution de la pression du SIO après introduction de graisses au niveau du duodénum ; cette chute de pression est supérieure à celle qui est obtenue par injection de secrétine et l'hypothèse d'une action de la cholecystokinine est soulevée. Ces mêmes auteurs confirment en 1973 leurs premiers résultats : si un repas protéique entraîne une augmentation de pression de $5,8 \pm 1,5$ mm Hg, l'ingestion d'huile végétale entraîne une diminution maximale de $7,8 \pm 1,9$ mm Hg ; un repas mixte (viande et huile végétale) est suivi d'une chute de pression de $3 \pm 2,1$ mm Hg. L'augmentation moyenne de pression qui est de $20,6 \pm 7$ mm Hg à la suite de l'injection sous cutanée de pentagastrine ($3 \mu\text{g/kg}$), n'est que de $8,4 \pm 1,7$ mm Hg si elle est pratiquée à la suite de l'ingestion d'un repas gras. RESIN et coll. (217) utilisent l'octapeptide terminal de la cholecystokinine en injection intraveineuse : la diminution de pression du SIO débute 30 secondes après l'injection, atteint son maximum en 4 minutes et la pression revient à son niveau initial en 10 minutes. L'amplitude maximale de diminution est de 60% de la pression basale. FISHER et coll. (101) chez l'opossum, STURDEVANT et KUN chez l'homme (241) montrent que l'administration intraveineuse de l'octapeptide terminal inhibe la réponse du SIO à la pentagastrine. L'action pharmacologique inhibitrice de la cholecystokinine a été démontrée, mais il est encore difficile d'évaluer l'importance de son rôle physiologique dans la régulation du SIO.

4. - Action du glucagon sur le SIO

Le glucagon et la secrétine ont une structure chimique proche et on connaît la propriété qu'ils ont tous deux d'inhiber la motilité gastro-intestinale (133). Le glucagon inhibe, d'autre

part, la sécrétion gastrique stimulée par l'histamine ou la pentagastrine (133, 256). Chez le sujet normal, la gastrinémie basale et la réponse gastrinique à un repas protéique sont diminuées par l'injection de glucagon (10, 11, 126). En cas d'hypergastrinie, cependant la réponse peut être différente. L'injection intraveineuse de 1 mg de glucagon dans l'anémie de Biermer est suivie d'une chute de la gastrinémie ; dans le syndrome de Zollinger-Ellison elle provoque une augmentation significative de la gastrinémie ; KORMAN et coll. en ont fait un test diagnostique dans ces affections (161). A partir de ces notions, JENNEWEIN et coll. (142) montrent que chez l'homme et chez le chien le glucagon en injection intraveineuse entraîne une diminution de la pression de repos du SIO et abolit la réponse de celui-ci à l'injection de pentagastrine. JAFFER et coll. (140) en stimulant la sécrétion endogène de glucagon par injection intraveineuse d'alanine, n'obtiennent aucune modification de la pression du sphincter. Comme pour la sécrétine, il semble donc que le rôle physiologique du glucagon dans la régulation du SIO, soit limité. Son site d'action n'est pas connu, mais selon l'hypothèse de GROSSMAN (116), il pourrait être inhibiteur au niveau du SIO.

Il apparaît donc que le SIO est sous la dépendance d'une régulation hormonale complexe. Si la gastrine semble avoir une action physiologique prépondérante, la cholecystokinine, la sécrétine et le glucagon ont certainement un effet moins important. L'évaluation exacte de leur rôle physiologique nécessite la poursuite de travaux ultérieurs.

IV - ACTION DE DIVERSES SUBSTANCES NON HORMONALES SUR LE SIO.

1- Les prostaglandines (PG)

Les recherches initiales de GOLDBLATT (110), de VON EULER (252) et plus récemment de BERGSTROM et coll. (19) ont mis en évidence la possibilité qu'avaient les prostaglandines de stimuler la contraction des fibres musculaires lisses et d'entraîner une hypotension artérielle. L'action des différentes prostaglandines sur le tube digestif a été précisé par BENNET et coll. en 1970 (16). RATTAN et coll. en 1972 montrent que la $PGF_{2\alpha}$ entraîne une augmentation de la pression du SIO chez l'opossum (214). Les mêmes auteurs, dans un travail plus récent mettent en évidence l'action inhibitrice sur le SIO, des prostaglandines E_1 et E_2 qui sont d'activité équivalente ; la PGA_2 a les mêmes effets mais à un degré moindre (113). En ce qui concerne la PGE_1 , ces résultats expérimentaux ont été confirmés, chez l'homme, par SORENSEN et coll. (231). GOYAL et coll. (112) ont tenté de préciser le mécanisme d'action des prostaglandines sur le SIO ; l'action inhibitrice de la PGE_1 serait due à un effet stimulant sur l'adénylcyclase provoquant une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire : en effet, d'autres substances (Isoproterenol ou theophylline) provoquant une augmentation de l'AMP cyclique, entraînent un relâchement du SIO et potentialisent l'action de la PGE_1 . De plus, on observe une inhibition de l'action de la PGE_1 par administration d'acide nicotinique (inhibiteur de la synthèse d'AMP cyclique) et d'imidazole (accélérateur de la destruction d'AMP cyclique).

Ces arguments suggèrent que les PGE ont une action

directe sur le muscle sphinctérien, leurs effets n'étant pas modifiés par les antagonistes adrénergiques ou cholinergiques. Le rôle physiologique des prostaglandines dans la régulation du SIO n'est cependant pas encore établi avec certitude.

2 - La caféine

Connaissant la propriété pour la caféine de stimuler la sécrétion gastrique acide, DENNISH et CASTELL (74) ont étudié son effet sur le SIO. Ils ont montré que l'ingestion de cette substance entraînait un relâchement du sphincter oesophagien : la sécrétion gastrique acide stimulée pourrait secondairement inhiber la sécrétion gastrinique et être à l'origine de la chute de pression du SIO ; DENNISH et CASTELL émettent l'hypothèse que la caféine agit, plus vraisemblablement en augmentant l'AMP cyclique intracellulaire.

3- le tabac

DENNISH et CASTELL (73) ont encore montré l'effet inhibiteur de la consommation de tabac sur le SIO. Ils n'ont pu expliquer ce phénomène et la nature des mécanismes mis en jeu nécessite des recherches supplémentaires.

Au total, le sphincter inférieur de l'oesophage est sous la dépendance d'une régulation complexe neuro-hormonale et hormonale influencée par l'action de diverses substances et en particulier des prostaglandines. Les travaux purement physiologiques se sont vus complétés par l'étude des mécanismes physiopathologiques de certaines affections gastriques ou oesophagiennes.

- CHAPITRE III -

LE SPHINCTER INFÉRIEUR DE L'ŒSOPHAGE

PHYSIO-PATHOLOGIE

L'amélioration des techniques d'étude et les récentes acquisitions concernant le SIO ont permis d'orienter les recherches pour une meilleure connaissance de ses mécanismes de régulation. Ces recherches ont surtout porté sur les mécanismes physiopathologiques de certaines affections oesophagiennes ou oeso-gastriques ; d'autres affections comportant des troubles de la sécrétion des hormones gastro-intestinales ont aussi été étudiées.

Les altérations fonctionnelles du SIO ont ainsi été particulièrement explorées au cours du megaoesophage idiopathique, de la maladie des spasmes étagés de l'oesophage, des états d'hypergastrinie (syndrome de Zollinger-Ellison et maladie de Biermer), de la sclérodermie, et surtout du reflux gastro-oesophagien.

I - MEGAOESOPHAGE IDIOPATHIQUE

Le mégaoesophage idiopathique est caractérisé par un trouble de la déglutition attribué à l'absence de péristaltisme oesophagien et au dysfonctionnement du SIO (62). L'obstruction de la jonction oesogastrique gênant l'évacuation oesophagienne est en rapport avec deux anomalies fonctionnelles du SIO :

1) une pression de repos élevée ; 2) un relâchement partiel et incomplet du SIO lors de la déglutition (44). COHEN et LIPSHUTZ (57, 59) observent chez les sujets malades, une pression basale du SIO ($50,5 \pm 4,6$ mmHg) égale à plus de deux fois la pression basale des sujets témoins ($19,4 \pm 1,3$ mmHg) ; la pression sphinctérienne ne descend pas au niveau de la pression gastrique lors de la déglutition. Après dilatation pneumatique, la pression

basale est plus basse mais le relâchement du sphincter reste incomplet lors de la déglutition.

La gastrinémie (dosage radio-immunologique) est identique dans les deux groupes étudiés. Les courbes dose-réponse du SIO à la gastrine montrent une hypersensibilité du sphincter à la gastrine ; la réponse maximale n'est cependant pas plus importante que chez les sujets normaux. Après acidification gastrique (qui entraîne une diminution de la gastrinémie), la pression élevée du SIO chute au même niveau que la pression obtenue après acidification gastrique des sujets témoins.

Ces résultats suggèrent que le SIO, dans le mégaoesophage idiopathique, présente une hypersensibilité à la gastrine qui pourrait être secondaire à la dénervation de la région sphinctérienne par dégénérescence des neurones pré-ganglionnaires des pneumogastriques (51, 192). COHEN et GUELRUD ont montré dans le mégaoesophage, l'hypersensibilité du SIO aux agents cholinergiques (45) ; cette hypersensibilité est inhibée par l'atropine. Ces derniers résultats confirment donc que l'action de la gastrine sur le SIO se fait par l'intermédiaire d'une voie finale cholinergique (111).

II - MALADIE DES SPASMES ETAGES DE L'OESOPHAGE

DI MARINO et COHEN (78) ont étudié 27 sujets atteints de maladie des spasmes étagés de l'oesophage ; en dépit d'une symptomatologie nette (dysphagie et douleurs rétrosternales) et d'anomalies manométriques de l'oesophage sus-jacent, la

pression et le relâchement à la déglutition étaient normaux au niveau du SIO. Le reste des malades avait un relâchement incomplet à la déglutition. Le rôle connu de la gastrine dans la régulation du SIO a conduit ECKART et coll. (88) à proposer un test diagnostique de cette affection : il provoque une accentuation des manifestations radiologiques et manométriques oesophagiennes par administration de pentagastrine par voie intra-veineuse ou sous cutanée ; cette facilitation est diminuée ou abolie par l'adjonction d'atropine. Cet effet confirme encore une fois le fait que la pentagastrine agit par l'intermédiaire d'une libération d'acétylcholine au niveau du muscle lisse du SIO.

III LES ETATS D'HYPERGASTRINIE

Les travaux de GILES et coll. (108) et de CASTELL et coll. (35) ont montré que la pression basale du SIO était fonction de la sécrétion basale de gastrine endogène. On peut donc penser logiquement que les états d'hypergastrinie s'accompagnent d'une augmentation de la pression basale du sphincter.

On sait que la gastrinémie est anormalement élevée dans le syndrome de Zollinger-Ellison et dans l'anémie de Biermer (185, 264). ISENBERG et coll. (135, 136) mesurent la pression du SIO chez 6 sujets atteints de syndrome de Zollinger-Ellison : la pression basale moyenne est de $27,2 \pm 2,1$ mmHg chez les sujets malades et de $12,4 \pm 1,6$ mm Hg chez les sujets témoins. L'injection de doses progressives de pentagastrine augmente la pression du SIO chez les malades comme chez les témoins : le pic maximum est atteint dans

chaque groupe pour une dose de 0,4 $\mu\text{g/kg}$. Le SIO des sujets atteints de syndrome de Zollinger-Ellison est donc capable de répondre à l'injection de pentagastrine de la même façon que celui des sujets témoins ; de plus il existe une corrélation nette entre la pression sphinctérienne basale et le taux de gastrine circulante dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

Dans leur travail préliminaire, ISENBERG et coll. (136) avaient comparé les pressions sphinctériennes de 5 syndromes de Zollinger-Ellison, de 3 maladies de Biermer et de 8 sujets témoins. A l'inverse des sujets qui avaient un syndrome de Zollinger-Ellison, les biermeriens avaient une pression basale du SIO identique à celle des témoins ; l'augmentation de pression sous pentagastrine était nettement moins importante que chez les témoins ou les sujets ayant un syndrome de Zollinger-Ellison. ISENBERG en arrivait ainsi à la conclusion que l'activité biologique de la gastrine circulante était différente dans le syndrome de Zollinger-Ellison et dans la maladie de Biermer.

FARELL et coll. (91, 93) ont précisé la régulation du SIO chez 9 biermériens. Ils constatent que la pression basale est plus basse chez les malades que chez les témoins ; l'acidification gastrique provoque une diminution de la pression du SIO chez les malades comme chez les témoins ; l'alcalinisation gastrique ne provoque aucune augmentation de la pression sphinctérienne chez les malades. FARELL confirme les résultats d'ISENBERG (136) en observant, après administration de pentagastrine, une augmentation de pression plus faible dans le groupe malade (+ 113%) que dans le groupe témoin (+229%).

Pourquoi le SIO ne répond-il pas à l'élévation de la gastrinémie dans l'anémie de Biermer ? Deux hypothèses

peuvent être proposées (93) :

1 - les inhibiteurs de la cholinestérase stimulent directement le muscle lisse en potentialisant l'effet de l'acétylcholine libérée à la terminaison des fibres cholinergiques. La réponse anormale du sphincter dans l'anémie de Biermer pourrait être due à une anomalie du neurone post-ganglionnaire ou d'un site encore plus distal. L'inaptitude pour un inhibiteur de la cholinestérase (édrophonium) d'entraîner une réponse sphinctérienne est très en faveur d'une anomalie de la fonction musculaire mais pourrait aussi être expliquée par un défaut de synthèse d'acetylcholine au niveau du neurone post-ganglionnaire. La possibilité de l'atteinte musculaire serait en accord avec les constatations anatomiques de MAGNUS et UNGLEY qui ont montré l'existence d'une atrophie des fibres musculaires lisses de l'estomac, sans fibrose, dans l'anémie de Biermer (186). Cette hypothèse pourrait être argumentée par les constatations de ORLANDO et coll. (203) qui notent l'existence d'une incompetence du SIO associée à une incompetence pylorique dans la maladie de Biermer (33).

2 - Une deuxième hypothèse reste possible : comme HANSKY et coll. ont pu le mettre en évidence chez le rat (124), la gastrine dosée par radioimmunologie chez le biermérien pourrait ne pas être biologiquement active.

IV - SCLERODERMIE ET MALADIE DE RAYNAUD

COHEN et coll. (50) ont étudié le SIO au cours de la sclérodermie et de la maladie de Raynaud. Ces deux affections se caractérisent par la survenue progressive d'anomalies fonctionnelles des tuniques musculaires lisses de l'oesophage

avec incompétence progressive du SIO. La pathogénie des modifications des fibres musculaires lisses n'est pas connue mais il semble que l'atrophie musculaire puisse être, soit primitive, soit secondaire à une cause neurogène.

Divers agents pharmacologiques de sites d'action connus, ont été utilisés afin d'évaluer la réponse du SIO chez 22 sujets atteints de sclérodermie, 10 sujets atteints de maladie de Raynaud et 20 sujets ayant une incompétence du SIO. Les agents utilisés étaient la métacholine (parasymphomimétique) donnant un index de réponse musculaire directe, l'edrophonium (inhibiteur de la cholinestérase) et la gastrine I. Plusieurs résultats ont été notés :

1 - La gastrine I, agissant par libération d'acétylcholine donne une réponse sphinctérienne réduite chez tous les sujets atteints de sclérodermie ou de maladie de Raynaud.

2 - Les réponses à la métacholine et à l'edrophonium ont permis de distinguer différents stades correspondant à la gravité clinique de l'affection :

- dans les cas de sclérodermie et de maladie de Raynaud à péristaltisme oesophagien normal, la réponse normale du SIO à la métacholine et à l'edrophonium suggère une réponse musculaire et une libération d'acétylcholine normales.

- chez les malades à péristaltisme oesophagien anormal, la réponse normale à la métacholine et la réponse réduite à l'edrophonium et la gastrine I suggèrent une déficience de la fonction nerveuse (histologie musculaire normale).

- dans le troisième groupe à péristaltisme oesophagien anormal, on note l'absence de réponse à la métacholine : les

examens histologiques ont montré des anomalies musculaires prédominantes de type atrophique.

Au total ces résultats confirment que le mécanisme d'action de la gastrine sur le SIO fait appel à une libération d'acétylcholine au niveau des fibres nerveuses motrices cholinergiques post-ganglionnaires.

V - LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)

La pathologie la plus fréquente de la jonction oesogastrique est représentée par le reflux gastro-oesophagien dont on sait qu'il peut engendrer de graves lésions au niveau de l'oesophage. La connaissance des mécanismes physiopathologiques qui sont à son origine et les moyens de lutter contre cette affection, ont, de tous temps, intéressé médecins et chirurgiens, expliquant la quantité et l'importance des travaux consacrés à ce sujet.

1 - Mise en évidence du RGO.

En dehors de la symptomatologie clinique, élément déterminant mais qui reste subjectif, les critères déterminant l'existence réelle du RGO ont souvent été discutés. Diverses méthodes ont été mises au point qui, associées ou non, doivent permettre d'objectiver avec plus de précision le RGO ; nous en ferons une énumération rapide :

- recherche d'un reflux radiologique
- mesure du pH au niveau du bas oesophage par électrode intraluminale (29, 150, 171, 205, 245, 246).

- test de la perfusion acide de l'oesophage de BERNSTEIN et coll. (20) repris par TUTTLE et coll. (245) et d'autres auteurs (32, 226, 228, 232).

- test de la baryte-acide de DONNER et coll. (84) repris par Mc CALL et coll. (182).

- oesophagoscopie et biopsie (137, 228, 232, 255)

Ces différentes méthodes seront complétées, comme nous le verrons par la manométrie du SIO.

2 - Rôle des facteurs mécaniques dans la survenue du RGO.

Les constatations anatomiques et physiologiques ont montré que la prévention du RGO était essentiellement le fait de deux mécanismes : l'existence d'un segment oesophagien intra-abdominal et celle d'un sphincter intrinsèque du tiers inférieur de l'oesophage (châpître I). Les études faites au cours de ces quinze dernières années ont considérablement réduit le rôle du segment oesophagien intraabdominal dans la prévention du RGO.

Le RGO a été longtemps associé directement à l'existence d'une hernie hiatale, c est à dire à la disparition de l'oesophage abdominal. ATKINSON et coll. (9) individualisaient le SIO en montrant que chez 18 sujets porteurs de hernie hiatale, 8 sujets qui n avaient aucune symptomatologie de reflux, avaient une pression sphinctérienne plus élevée que les autres malades : l'existence ou non d'un RGO était en rapport, non pas avec l'existence d'une hernie hiatale, mais avec la valeur de la pression basale du SIO. Inversement un RGO peut survenir en l'absence de hernie hiatale : sur 413 oesophagites vues par PALMER (204), 118 seulement ont une hernie hiatale associée. VENTAKACHALAM (250) retrouve chez 30% de sujets asymptomatiques et sans hernie hiatale, un RGO. Ceci n'est pas l'avis de

WINANS (258) qui considère qu'il s'agit chez ces sujets, d'un reflux intermittent "physiologique" plus que d'une affection pathologique (26, 152, 182, 205). Le rôle du segment abdominal de l'oesophage apparaît ainsi mineur et la seule véritable barrière anti-reflux est représentée par le sphincter inférieur de l'oesophage.

La hernie hiatale affecte-t-elle la compétence du SIO ? COHEN et HARRIS (55) pour répondre à cette question étudient 75 sujets répartis en 3 groupes :

- le groupe A comprend 25 sujets témoins
- le groupe B comprend 25 sujets avec hernie hiatale, sans symptomatologie de RGO .
- le groupe C comprend 25 sujets avec symptomatologie de RGO : 12 de ces malades ont une hernie hiatale et 13 n'en ont pas.

La moyenne des pressions du SIO était de $20,4 \pm 2,1$ mmHg dans le groupe A (témoins), de $19,6 \pm 1,2$ mm Hg dans le groupe B (sans RGO, avec hernie hiatale), et dans le groupe C (RGO), de $3,8 \pm 1,2$ mm Hg pour les sujets ayant une hernie hiatale et de $3 \pm 1,3$ mm Hg pour les sujets sans hernie hiatale. Ainsi la pression du SIO n'est pas affectée par la présence ou l'absence d'une hernie hiatale, mais il existe une corrélation évidente entre le niveau de la pression basale du SIO et l'existence ou non d'un RGO.

Si certains auteurs (120, 145, 238) ont pu critiquer les méthodes de COHEN et HARRIS, il n'en reste pas moins que le RGO ne semble pas directement induit par l'existence d'une hernie hiatale, mais en rapport direct avec une incompetence du SIO. Ces résultats ont été ultérieurement confirmés

par POPE (209) , WINANS et HARRIS (259), OLSEN et coll. (201) et HADDAD (122) qui montre une corrélation linéaire entre l'importance du reflux et la diminution de pression basale sphinctérienne.

3- Pathogénie de l'incompétence du SIO

A partir des connaissances acquises sur la régulation neurohumorale et hormonale du SIO, LIPSHUTZ et coll. (177) ont tenté de préciser les facteurs de régulation qui étaient perturbés au cours du RGO. Ils évaluent la réponse manométrique du SIO à divers stimuli connus pour provoquer une contraction de celui-ci chez des sujets ayant un RGO. Le SIO répond normalement au betanechol chloride (action directe sur la membrane musculaire), à l'edrophonium (inhibiteur de la cholinesterase) et à la pentagastrine intraveineuse. Par contre, l'alcalinisation gastrique et l'instillation de glycine et de protéine dans l'estomac donne une réponse plus faible chez les malades que chez les témoins. Ces résultats suggèrent que l'incompétence du SIO est due à une diminution de sécrétion de la gastrine endogène ou à une réduction de son effet biologique.

GROSSMAN (118) , une fois de plus, remet en question les conclusions de LIPSHUTZ : la réponse du SIO (en valeur absolue et non en pourcentage d'augmentation) est plus faible dans le groupe malade que dans le groupe témoin. Cette constatation confirme en partie les conclusions de ROSENBERG et HARRIS (222) : ces auteurs déterminent les courbes dose-réponse à la fois de la pression du SIO et de l'acidité gastrique, pour la pentagastrine. Le pic de pression du SIO (+ 270%) chez le sujet normal est obtenu pour une dose de 0,5 µg/kg de pentagastrine;

une dose de 1 à 1,5 $\mu\text{g/kg}$ est nécessaire pour atteindre le même pic chez les sujets présentant un RGO. Les courbes dose-réponse de l'acidité gastrique montrent que leur capacité sécrétoire acide est nettement diminuée. Ces faits suggèrent que la masse cellulaire pariétale fonctionnelle des sujets porteurs d'un SIO incompetent est réduite d'environ 50% par rapport à la normale. Une diminution de la stimulation par la gastrine endogène est la seule explication des courbes dose-réponse obtenue pour le SIO et l'acidité gastrique. SIEWERT et coll. (227) montrent de la même façon une diminution de la réponse du SIO à la pentagastrine au cours du RGO ; il existerait une corrélation entre l'importance du reflux et le degré de réponse du sphincter. Ces auteurs proposent donc un test de réactivité à la pentagastrine qui pourrait contribuer au choix du traitement de ces malades.

Pour tenter de confirmer le rôle de la gastrine endogène dans la pathogénie du RGO, LIPSHUTZ et coll. (178), puis FARELL et CASTELL (92) ont mesuré et comparé la pression sphinctérienne et la gastrinémie des sujets présentant un RGO. FARELL observe une gastrinémie à jeun plus basse ($88 \pm 7,9 \text{ pg/ml}$) dans le groupe malade que dans le groupe témoin ($103 \pm 18,2 \text{ pg/ml}$), mais la différence n'est pas significative. La réponse gastrinique à un repas protéique est significativement plus faible ($p < 0,02$) chez les malades que chez les témoins. Après acidification gastrique on observe dans les deux groupes une diminution de la pression du SIO et de la gastrinémie, l'alcalinisation donne l'effet inverse dans les deux groupes ; pour chaque mesure cependant, la pression du SIO est significativement plus basse dans le groupe malade, tandis que la gastrinémie n'est pas significativement différente. LIPSHUTZ et coll. (178) confirment ces résultats.

Ces faits suggèrent qu'une faible sécrétion de gastrine peut contribuer à provoquer une incompétence du SIO. Cependant la faible réponse du sphincter à la pentagastrine et l'absence de différence significative de la gastrinémie basale entre malades et témoins, doit faire envisager la possibilité d'autres facteurs intervenant dans la survenue d'une incompétence du SIO (235, 240).

La discordance des conclusions auxquelles aboutissent les recherches sur l'origine de l'incompétence du SIO ne permettent donc pas de conclure sur le rôle exact de la gastrine dans ce mécanisme. STURDEVANT (239) et COHEN (48) dans deux éditoriaux récents analysent ces faits et ne peuvent qu'émettre quelques hypothèses qui ne font qu'orienter les recherches ultérieures. L'hypothèse de SIEWERT (227) reprise par COHEN (48) est cependant assez séduisante : il pense que ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par la différence des groupes qui ont été étudiés par chaque auteur. Ainsi une réponse normale du SIO à la pentagastrine peut être notée dans les reflux les moins sévères. Une réponse diminuée pourrait être observée à des stades plus évolués avec possibilité d'observer une absence de réponse du sphincter à un stade d'évolution prolongée à la suite des importantes modifications engendrées par le RGO. Ainsi les réponses divergentes notées dans les différents groupes pourraient correspondre à des stades évolutifs différents de la maladie.

4 - Implications thérapeutiques

Si on admet que l'incompétence du SIO est à l'origine , du RGO, que la pression du sphincter n'est pas différente

quelle que soit sa position au-dessus ou en dessous du diaphragme et que le RGO est secondaire à un trouble de la régulation neuro-humorale ou hormonale du SIO, deux conclusions semblent s'imposer :

Certaines thérapeutiques pharmacologiques ou hormonales devraient permettre d'obtenir une restauration de la pression du sphincter avec disparition du reflux gastroesophagien.

Les interventions chirurgicales ayant pour but de remplacer le cardia en position intra-abdominale, de le fixer et d'obtenir une réfection de l'angle de His, devraient être inefficaces.

CASTELL et LEVINE (36) ont noté après ingestion de diverses préparations commerciales antiacides par des sujets présentant une incompétence du SIO, une augmentation significative de la pression sphinctérienne dont la valeur moyenne passe de 5,5 mmHg à 19,2 mm Hg. Le traitement par antiacides a donc un effet double : 1) restitution d'une pression sphinctérienne normale empêchant le reflux ; 2) neutralisation de l'acidité gastrique.

FARELL et coll. (95, 96) tentent de traiter 20 sujets atteints de RGO, par un agent cholinergique avec des résultats satisfaisants. DILAWARI et MISIEWICZ (77) montrent l'action certaine du métoclopramide administré par voie orale, qui augmente de façon significative la pression sphinctérienne.

SALTER (224) à ces divers moyens médicaux ajoute quelques règles hygiéno-diététiques : 1) le régime alimentaire doit être pauvre en graisses (qui stimulent la libération de cholecystokinine inhibant l'action de la gastrine sur le SIO); 2) L'emploi de médication anti-cholinergique doit être évité. 3) la consommation de tabac doit être diminuée.

Chirurgicalement, les interventions consistent essentiellement à pratiquer une réduction de la hernie hiatale souvent incriminée. CSENDES et LARRAIN (67) ont montré que la gastropexie postérieure entraîne une amélioration clinique et radiologique significative : la pression moyenne du sphincter passe de 3,5 mmHg avant l'intervention à 12,5 mm Hg après l'intervention ($p < 0,001$). BEHAR et BIANCANI (14) notent qu'une fundoplicature antérieure augmente la pression sphinctérienne de $10,9 \pm 1,7$ à $24,4 \pm 2,8$ mmHg et fait disparaître le RGO. Ils affirment cependant que le sphincter ne récupère pas une fonction normale. LIPSHUTZ et coll. (176) au contraire montrent que la fonction du SIO revient à la normale.

Que penser de ces résultats chirurgicaux positifs compte tenu des notions physiologiques et physiopathologiques qui viennent d'être exposées ? LIPSHUTZ (176) propose l'explication suivante : la réfection chirurgicale de la jonction oeso-gastrique entraîne une modification du rapport longueur/tension caractéristique du SIO. Cette réintégration pourrait restaurer le tonus du SIO et replacer le muscle sphinctérien à son degré optimal de pression.

Comme on pouvait s'y attendre devant l'absence de certitude concernant les facteurs incriminés dans la survenue du RGO, les possibilités thérapeutiques du reflux sont loin d'être codifiées. Les meilleurs résultats sont à l'heure actuelle obtenus par les chirurgiens mais il n'est pas impossible de penser que les connaissances physiologiques et physiopathologiques futures donneront la possibilité d'élargir efficacement les indications du traitement médical.

- CHAPITRE IV -

HYPOTHESE DE TRAVAIL

I - ELEMENTS D'ORIENTATION

Deux éléments d'orientation sont à l'origine de ce travail et de l'hypothèse originale qui en est la base : le premier correspond au développement des connaissances concernant la régulation du SIO et des mécanismes physiopathologiques qui peuvent l'affecter ; le second s'appuie sur certaines constatations endoscopiques que nous avons pu faire au cours de l'exploration oesogastroduodénale courante.

1- Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, le sphincter inférieur de l'oesophage semble être le principal mécanisme de protection contre le reflux gastrooesophagien. Celui-ci apparaît en effet, lorsque le SIO devient "incompétent". La régulation de la pression du SIO (qui est en corrélation parfaite avec la force du sphincter) est sous la dépendance d'un contrôle neuro-humoral et surtout hormonal : malgré quelques discordances dans les résultats expérimentaux, il semble admis que la gastrine joue un rôle important dans les mécanismes de régulation de la pression sphinctérienne. Ainsi il a été démontré que les sujets atteints de reflux gastro-oesophagien avaient une hypogastrinémie ou tout au moins une diminution de l'activité biologique de la gastrine endogène. Une première réflexion vient à l'esprit : Pourquoi et comment les sujets atteints de reflux gastro-oesophagien présentent-ils un défaut d'activité ou un défaut de sécrétion de gastrine ? YALOW et BERSON (263), Mc GUIGAN (184) ont montré la prédominance antrale des cellules à gastrine. Ainsi la réponse à la question posée pourrait être l'existence d'une pathologie gastrique localisée au niveau de l'antré.

2- Le deuxième élément d'orientation nous a été apporté par l'exploration endoscopique des sujets porteurs de hernie hiatale : nous avons constaté, chez ces malades, et avec une grande fréquence, l'existence d'une béance pylorique (31) ; le pylore apparaît largement ouvert et ne se ferme pas , ou alors d'une manière incomplète, lors de la systole antrale. Chez plus d'un tiers des malades porteurs de hernie hiatale nous avons observé l'existence d'un reflux biliaire vraisemblablement en rapport avec l'incompétence pylorique (27). Il ne s'agit là bien sûr , que de constatations endoscopiques mais qui nous ont conduit à nous poser la question suivante : N'existe t-il pas une relation entre la béance pylorique et le reflux gastro-oesophagien chez les sujets porteurs de hernie hiatale, ceci par l'intermédiaire d'une pathologie antrale secondaire au reflux duodénogastrique ?

C est à partir de bases physiopathologiques établies que nous avons pu préciser l'hypothèse envisagée.

II BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Après un rapide rappel physiologique du pylore, nous envisagerons successivement les possibles altérations du sphincter pylorique au cours des hernies hiatales, le retentissement du reflux biliaire sur la muqueuse gastrique et ses conséquences sur la sécrétion gastrinique.

1- Le pylore : rappel physiologique.

Anatomiquement le pylore est un anneau de fibres musculaires circulaires ayant toutes les apparences d'un

sphincter. Malgré cet aspect anatomique, on a longtemps considéré que le pylore ne possédait pas d'individualité physiologique (6 7, 8) : l'antré et le pylore étaient confondus en une unité fonctionnelle n'ayant que des propriétés propulsives. La réalité physiologique d'un sphincter pylorique a été établie par la mise en évidence d'un contrôle neuro-hormonal particulier au pylore (5. 99, 102). ANURAS et coll.(5) ont montré , chez l'animal et chez l'homme, l'existence d'une innervation inhibitrice non adrénergique du muscle pylorique, indépendante de l'innervation des fibres musculaires adjacentes de l'estomac et du duodénum. FISHER et COHEN (99) ont précisé les caractéristiques manométriques du sphincter pylorique : ils trouvent au niveau de la jonction duodéno-gastrique une zone de haute pression intraluminaire d'une valeur de $5,3 \pm 0,5$ mm Hg sur une longueur de $1,5 \pm 0,1$ cm (étude réalisée chez 28 sujets normaux) ; une chute de pression est notée à l'arrivée de l'onde péristaltique antrale ; l'instillation duodénale d'acide chlorhydrique est suivie d'une augmentation de la pression pylorique qui atteint $17,2 \pm 1,4$ mmHg ; la même augmentation est observée après instillation duodénale d'huile d'olive ou d'acides aminés ; enfin, on constate une diminution du reflux duodénogastrique lorsque la pression pylorique s'élève en réponse à une stimulation duodénale. Ces auteurs affirment ainsi que le pylore est un véritable sphincter dont la fonction essentielle est d'empêcher le reflux duodéno-gastrique.

FISHER et coll. (102) ont mis en évidence la régulation hormonale de ce sphincter chez l'opossum et chez l'homme : la cholecystokinine et la sécrétine stimulent la contraction du pylore ; la gastrine n'a pas d'action directe sur la pression basale du pylore mais inhibe la réponse de celui-ci à la stimulation par la cholecystokinine et ceci vraisemblablement par antagonisme compétitif.

Enfin sur le plan physiologique, il est à noter que le tabac entraîne un relâchement du sphincter avec apparition d'un reflux duodénogastrique chez les sujets normaux (215). Les mécanismes de cet effet ne sont pas connus.

2 - Hernie Hiatale et pylore

On connaît l'apparition d'un spasme pylorique après vagotomie tronculaire bilatérale qui nécessite, lorsqu'elle est faite chez l'homme, d'être associée à une intervention de drainage. Certains chirurgiens ont parfois constaté au cours des hernies hiatales, des modifications du pylore qui apparaît hypertrophié (75, 155). KEET et HEYDENRYCH (155) pensent que la stimulation permanente des nerfs pneumogastriques au niveau de l'hiatus diaphragmatique, en cas de hernie hiatale, entraîne une contraction réflexe du pylore avec apparition secondaire d'une hypertrophie musculaire. Cette opinion va à l'encontre des résultats expérimentaux de ANURAS et coll. (5) qui ont montré que l'innervation du sphincter pylorique était purement inhibitrice. Il existe vraisemblablement une irritation des nerfs pneumogastriques au niveau de l'hiatus diaphragmatique qui semble à l'origine de l'état spasmodique de l'antrum signalé par DEBRAY et coll. (71) au cours des hernies hiatales ; il est logique de penser qu'au niveau du pylore, cette irritation nerveuse entraîne un relâchement sphinctérien. DUBARRY dans une étude portant sur le prolapsus antrobulbaire par relâchement pylorique constate que cette lésion est associée dans 19,3% des cas à une hernie hiatale (85, 86) ; cette association fréquente pourrait entrer dans le cadre plus général du syndrome constitutionnel myo-leiasthénique de LOEPER.

Le reflux biliaire duodénogastrique, conséquence de l'incompétence pylorique est fréquent au cours de l'ulcère

gastrique dont il favoriserait la survenue (41, 87, 98, 100, 103, 194). BENEVENTANO et SCHEIN (15) notent l'existence d'un reflux biliaire chez un tiers de sujets normaux qu'ils étudient. La plupart des auteurs, cependant, s'accordent pour affirmer que l'incompétence pylorique et le reflux biliaire intra-gastrique sont exceptionnels chez le sujet normal ou banalement dyspeptique (30, 42, 103, 138). JOHNSON (143) a cependant montré l'existence d'un reflux duodénogastrique chez des sujets cholecystectomisés ou porteurs de lithiase biliaire ; il serait dû à un défaut du sphincter pylorique secondaire à une altération de ses mécanismes de régulation hormonale.

Au moyen du test radiologique de "régurgitation pylorique" de CAPPER et coll. (30), GILLISON et coll. (109) ont mis en évidence un reflux duodéno-gastrique dans 70% des hernies hiatales étudiées. STOL et coll. (234) ont mesuré la concentration gastrique des acides biliaires chez 32 sujets ayant une hernie hiatale : cette mesure, à jeun, est plus élevée chez les malades que chez les témoins. KAYE et SHOWALTER réalisent la même étude à jeun et après repas d'épreuve (154) par la méthode de RHODES et coll. (218) : à jeun la concentration des acides biliaires n'est pas significativement différente chez les sujets ayant une hernie hiatale et chez les sujets témoins ; après repas d'épreuve, la concentration des acides biliaires est significativement plus élevée dans le groupe des hernies hiatales que dans le groupe témoin.

Ces résultats laissent donc apparaître la fréquence élevée de l'incompétence pylorique et du reflux biliaire duodénogastrique au cours des hernies hiatales, s'accordant avec les constatations que nous avons pu faire au cours de l'exploration endoscopique des hernies hiatales.

3 - Reflux biliaire et gastrite antrale.

La principale conséquence de l'incompétence pylorique est le reflux duodéno-gastrique de liquide intestinal et en particulier des sécrétions biliaires et pancréatiques. Les effets de ces sécrétions sur la muqueuse gastrique ont fait l'objet de multiples travaux. DAVENPORT après avoir posé le concept de la "barrière muqueuse" gastrique (couche lipo-protéique et mucus) (69, 139) a montré expérimentalement qu'elle pouvait être détruite par la bile et les sels biliaires (68), confirmant les résultats de LAWSON (168). Cette destruction de la barrière muqueuse permet la rétrodiffusion des ions H^+ et la fuite des ions Na^+ (23, 24). Elle favorise ainsi l'apparition de lésions muqueuses, induites par le caractère acidopeptique de la sécrétion gastrique ou facilitées par l'aspirine (40, 200). Il est donc admis que le reflux duodénogastrique provoque des modifications inflammatoires de la muqueuse gastrique pouvant aboutir à une ulcération muqueuse (83, 87, 103, 194, 218, 261). JANOWITZ (141) et surtout LAWSON (168) ont montré que l'effet le plus inflammatoire, pour la muqueuse, était obtenu par un mélange de bile et de suc pancréatique ; ils ont montré de plus, que le reflux biliaire provoquait une gastrite chronique à prédominance antrale qui aboutissait progressivement à une atrophie muqueuse. (72 98, 167).

4- Gastrite antrale et sécrétion de gastrine

Les effets du reflux biliaire sur la sécrétion de gastrine ont été peu étudiés. BEDI et coll. chez le chien ont cependant montré que le taurocholate et le glycocholate de sodium sur les glandes pyloriques provoquaient une augmentation de la sécrétion de gastrine (12). Ces résultats ont été confirmés par NAHRWOLD (196) qui montre que la perfusion antrale de bile provoque, chez

le chien, une stimulation de la sécrétion acide gastrique, associée à une élévation de la gastrine circulante. Ces expérimentations ont été faites sur des estomacs sains, ne présentant pas de lésion muqueuse antrale. On sait, que dans les gastrites atrophiques avec achlorhydrie, et en particulier dans la maladie de Biermer, il existe une gastrinémie élevée (187) en rapport avec une hyperplasie des cellules à gastrine (208). Cette hyper-sécrétion de gastrine est due à une stimulation par l'achlorhydrie.

KORMAN et coll (162) ont étudié la gastrinémie de 49 sujets atteints de différents types de gastrite chronique atrophique : si la sécrétion de gastrine est élevée dans la maladie de Biermer (dans laquelle l'atrophie prédomine au niveau du fundus), elle est diminuée en cas d'atrophie multifocale et en particulier d'atrophie antrale (163). Ils distinguent ainsi, par la "masse cellulaire G" fonctionnelle, deux formes de gastrite atrophique : la première, caractérisée par une atrophie muqueuse fundique avec intégrité de l'antré, a une gastrinémie élevée et répond normalement à la stimulation d'un repas protéique; la deuxième forme est caractérisée par une atrophie muqueuse antrale : la gastrinémie à jeun est sensiblement normale et ne s'élève pas après repas protéique. Une étude histologique de l'antré réalisée par STRICKLAND et coll. (236) chez 22 sujets présentant une gastrite atrophique montre que les 11 sujets qui ont une gastrinémie élevée n'ont pas de gastrite antrale ; les 11 sujets qui ont une hypogastrinémie ont des lésions de gastrite antrale sévère avec diminution du nombre de cellules à gastrine décelables par immunofluorescence. Ces résultats ont été confirmés par les études histologiques de MIEDERER (190).

III - SCHEMA DE TRAVAIL

Plusieurs éléments physiopathologiques paraissent donc affirmés :

1- l'incompétence pylorique est fréquente au cours des hernies hiatales favorisant le reflux biliaire duodéno-gastrique. Ceci est en accord avec nos constatations endoscopiques.

2- Le reflux biliaire provoque l'apparition de lésions inflammatoires gastriques évoluant vers la gastrite chronique atrophique, prédominant dans l'antré.

3- Il existe une corrélation entre la diminution de cellules à gastrine au niveau de l'antré et l'hypogastrinémie des sujets ayant une gastrite antrale atrophique.

L'hypothèse suivante peut donc être proposée : Au cours des hernies hiatales, l'irritation des nerfs pneumogastriques au niveau du hiatus entraîne un relâchement du sphincter pylorique qui devient incompétent. Le reflux biliaire duodéno-gastrique engendre l'apparition d'une gastrite antrale avec diminution de la masse cellulaire "G" fonctionnelle. L'hypogastrinémie secondaire entraîne une diminution de la pression basale du SIO qui devient incompétent.

Le but de notre travail a été de tenter de mettre en évidence une diminution de la masse cellulaire G antrale chez les sujets ayant un reflux gastro-oesophagien. Deux paramètres l'un biologique, l'autre histologique, ont été évalués chez ces malades :

1 - Evaluation de la réponse gastrinique antrale à un repas test standard. Cette hypergastrinémie provoquée doit permettre d'évaluer les possibilités de libération de gastrine antrale après stimulation par repas protéique.

2- comptage histologique du nombre de cellules antrales à gastrine selon la méthode de F. POTET et coll. (212, 251). Ces auteurs utilisent un antisérum fait chez le lapin et marqué par la peroxydase pour mettre en évidence histologiquement les cellules à gastrine au sein de la muqueuse gastrique (251). Ils ont pu montrer, sur l'estomac normal la prédominance antrale de ce type de cellule. La courbe de répartition est cependant très irrégulière mais montre une décroissance progressive du pylore au fundus. Cette technique est d'interprétation délicate et rend difficile l'évaluation quantitative des cellules à gastrine sur biopsies.

L'hypothèse d'une diminution de la masse cellulaire "G" antrale devrait donc correspondre :

1 - à une diminution de la flèche d'hypergastrinémie provoquée chez les sujets atteints de RGO.

2- à une diminution du nombre de cellules à gastrine comptées par la méthode à la peroxydase.

• CHAPITRE V -

MATERIEL ET METHODE

I - MATERIEL

L'étude a porté sur 22 sujets répartis en 3 groupes. La détermination de ces différents groupes a été faite à partir des éléments donnés par l'examen clinique, l'exploration radiologique avec recherche de hernie hiatale et de reflux gastro-oesophagien et l'exploration endoscopique oeso-gastro-duodénale.

1 - Le groupe I (Tableau I) comprend 6 malades (4 hommes, 2 femmes) dont l'âge moyen est de 62 ans (de 25 à 78 ans). Ils ont tous une symptomatologie clinique de reflux gastro-oesophagien depuis au moins 6 mois. L'examen radiologique confirme chez tous les malades, l'existence d'une hernie hiatale et d'un reflux gastro-oesophagien. L'exploration endoscopique montre, chez 5 malades, une oesophagite congestive (cas n° 1, 2, 3, 4, 5), sans lésion érosive ni sténosante. Un reflux biliaire duodénogastrique est noté 5 fois (cas n° 1, 2, 4, 5 6). Une malade, (cas n° 6) avait un ulcère angulaire. Une béance pylorique a été observée 3 fois (cas n 2, 4, 5).

Ce groupe est celui de porteurs de hernie hiatale avec reflux gastro-oesophagien et lésions oesophagiennes secondaires discrètes.

2 - Le groupe II (tableau I) comprend 6 malades (5 hommes, 1 femme) dont l'âge moyen est de 60 ans (de 49 à 76 ans). 3 d'entre eux ont une symptomatologie de RGO (cas n° 2, 3, 6) et les 3 autres une dysphagie franche qui a succédé à un long passé de reflux gastro-oesophagien (cas n° 1, 4, 5). L'examen radiologique a montré dans tous les cas une hernie hiatale avec RGO ; il existait 3 fois une ébauche de sténose de type peptique (cas n 1, 3, 4)

GR. N°	S E X E	A G E	Clinique	Radiologie		Endoscopie						
				Hernie hiatale	RGO	Hernie hiatale	Oesopha- gite	Reflux biliaire	Gastrite antrale	Béance pylorique		
GROUPE II												
1	H	25	RGO = 1 an	+	+	36-41	conges- tive	+	congestive	0		
2	H	77	RGO = 10 ans	+	+	35-40	congesti- ve	+	+	+		
3	H	75	RGO = 1 an	+	+	38-41	congesti- ve	0	+	0		
4	H	42	RGO = 3 ans	+	+	38-40	congesti- ve	+	congestive	+		
5	F	74	RGO = 1 an	+	+	32-39	congesti- ve	+	+	+		
6	F	78	RGO = 6 mois	+	+	34-40	0	+	+	0		
1	H	64	RGO = 5 ans Dysphagie	+	+	34-40	Endobra- chy Sténo- se	+	+	+		
2	H	54	RGO = 2ans	+	+	39-41	Endobra- chy	+	0	+		
3	H	49	RGO = 5ans	+	+	36-40	Sténose	+	congestive	+		
4	F	73	Dysphagie	+	+	38-41	Sténose	+	+	+		
5	H	65	Dysphagie	+	+	38-40	Erosive	0	congestive	0		
6	H	76	RGO=3ans	+	+	38-40	Endo- brachy	+	+	+		
GROUPE I												

TABEAU I - ELEMENTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET ENDOSCOPIQUES

dont l'une suspendue, faisait évoquer la possibilité d'un endobrachyoesophage sous-jacent. L'exploration endoscopique confirme la hernie hiatale chez tous les malades de ce groupe. Elle confirme de plus, l'existence de lésions sténosantes dans les cas n° 1, 3 et 4. Elle met en évidence une métaplasie muqueuse du bas oesophage (endobrachyoesophage) dans les cas n° 1, 2 et 5. Un reflux duodéno-gastrique est observé 5 fois (cas n° 1, 2, 3, 4, 6) et une béance pylorique 5 fois (cas n° 1, 2, 3, 4, 6).

Ce groupe comprend les malades présentant une hernie hiatale avec RGO et lésions sévères de type peptique (métaplasie ou sténose).

3 - Le groupe III comprend 10 sujets témoins (6 hommes, 4 femmes) dont l'âge moyen est de 56 ans (de 27 à 79 ans). L'examen clinique et les explorations radiologiques et endoscopiques ont montré l'absence de pathologie oeso-gastro-duodénale chez ces sujets

II - METHODES

Deux paramètres ont été étudiés dans chaque groupe :

- détermination de la courbe d'hypergastrinémie provoquée
- Evaluation quantitative des cellules à gastrine de l'antrum prépylorique.

1 - Hypergastrinémie provoquée

La gastrinémie a été dosée chez tous les sujets, à jeun et après repas d'épreuve protidique (40 g de protéines). Le protocole est le suivant :

- 2 prélèvements à jeun (gastrinémie basale)
- Ingestion du repas d'épreuve (20 g d'hyperprotidine, 1 jaune d'oeuf, 50 g de lait concentré)
- Prélèvements à 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 et 90 minutes.

La gastrine a été dosée sur chaque prélèvement selon la méthode de YALOW et BERSON (263). (J.P. ACCARY, INSERM, U10) (1, 2, 3).

2 - Evaluation quantitative des cellules à gastrine

Cette évaluation quantitative a été faite sur les biopsies antrales chez tous les sujets étudiés. Les prélèvements ont été réalisés au cours de l'exploration endoscopique (panendoscope ACMI) au niveau de la petite courbure antrale prépylorique sur une longueur de 3 centimètres. 8 à 10 biopsies ont été réalisées pour chaque sujet étudié.

L'identification des cellules à gastrine a été réalisée selon la technique mise au point par POTET et coll. (212, 251) : après inclusion dans la paraffine, des coupes de 5 μ sont réalisées et traitées par un antisérum fait chez le lapin avec de la gastrine de porc ; ces coupes sont alors traitées par une anti-globuline marquée à la peroxydase puis colorée par la méthode à la diaminobenzidine.

Les cellules colorées par la peroxydase sont comptées par un oculaire intégrateur de 430 μ de large. Le nombre de cellules obtenu correspond à une unité de surface déterminé par l'épaisseur de la coupe et la largeur de l'oculaire (430x5 μ^2). Un certain nombre d'unité de surface correspond à chaque biopsie pour chaque sujet étudié ; il est ainsi possible de déterminer le nombre moyen de cellules à gastrine par unité de surface.

Pour chaque sujet une étude histologique standard a été réalisée

Nous avons ainsi tenté d'évaluer la masse cellulaire "G" fonctionnelle, biologiquement par la détermination de la gastrinémie basale et de la courbe d'hypergastrinémie provoquée et histologiquement par l'évaluation quantitative des cellules à gastrine de l'antra.

Cellules à gastrine colorées par la peroxydase - x 250

Cellules à gastrine colorées par la peroxydase - x 1000

- CHAPITRE VI -

RESULTATS

I HYPERGASTRINEMIE PROVOQUEE

Les gastrinémies basales et les différents dosages chronologiques de gastrine après repas d'épreuve sont rapportés sur les tableaux I, II et III, respectivement pour les groupes I, II et III. La courbe d'hypergastrinémie provoquée est donnée en valeur absolue (pg/ml) et en pourcentage d'augmentation par rapport à la gastrinémie basale. Les moyennes des valeurs des différents temps de prélèvement sont données dans chaque groupe avec la déviation standard correspondante.

1 - Gastrinémie basale

Il n'y a pas de différence significative entre la gastrinémie basale du groupe témoin et celle des groupes I et II ($p > 0, 1$). Il n'y a aucune différence significative entre ces deux derniers groupes ($p > 0, 1$). On est frappé d'emblée par l'hétérogénéité des groupes de malades et en particulier du groupe I dans lequel une valeur aberrante (2) entraîne une augmentation franche de la moyenne et surtout de la déviation standard, rendant difficile toute comparaison valable avec le groupe témoin.

2 - Hypergastrinémie

Il semble que le repas d'épreuve entraîne une stimulation satisfaisante : dans le groupe témoin, le pic maximum de réponse est atteint à 15 minutes avec une valeur de 234% de la basale. Là encore l'homogénéité n'est que relative puisque les DS sont assez élevées. Il est à noter que le pic de réponse dans

N°	S E X E	A G E	GASTRINEMIE (pg/ml)										AUGMENTATION / G.BASALE							
			0	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	
1	H	25	10	10	18	66	140	120	53	25	35	0	0,800	5,600	13	11	4,3	1,500	2,500	
2	H	77	260	340	460	400	450	460	460	500	600	0,307	0,769	0,550	0,731	0,769	0,769	0,923	1,308	
3	H	75	37	62	70	60	28	120	74	48	53	0,676	0,892	0,622	0	2,243	1	0,297	0,432	
4	H	42	26,5	49	70	84	78	110	78	62	84	0,849	1,641	2,170	1,943	3,151	1,943	1,340	2,170	
5	F	74	47,5	56	100	90	105	110	130	105	90	0,179	1,105	0,895	1,210	1,316	1,737	1,210	0,895	
6	F	78	44	43	62	65	80	38	31	45	31	0	0,410	0,477	0,818	0	0	0,022	0	

MOYENNE	70,8	93	130	127	146	159	137	130	148	0,035	0,936	1,719	2,950	3,079	1,624	0,882	1,217
DS	68,4	89	119	97	111	109	117	133	162	0,260	0,302	1,468	3,640	2,958	1,089	0,437	0,715

TABLEAU II - HYPERGASTRINEMIE PROVOQUEE : Valeurs absolues et pourcentages d'augmentation

GROUPE I : RCO avec lésions œsophagiennes modérées

N°	S E X E	A G E	GASTRINEMIE (pg/ml)										AUGMENTATION / G. BASALE							
			0	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	
1	H	64	37	39	39	41	35	39	43	35	39	0,0540	0,540	0,108	0	0,054	0,162	0	0,054	
2	H	54	17,5	41	25	17	10	10	10	19	14	1,343	0,429	0	0	0	0	0,086	0	
3	H	49	20	76	76	100	115	100	100	75	95	2,800	2,800	4	4,75	4	4	2,75	3,750	
4	F	73	29	43	36	33	49	51	70	66	45	0,483	0,241	0,138	0,690	0,759	1,414	1,276	0,552	
5	H	65	62,5	60	60	100	90	100	100	76	76	0	0	0,600	0,440	0,600	0,600	0,216	0,216	
6	H	76	19	22	20	39	43	44	39	35	44	0,158	0,052	0,053	1,263	1,316	1,053	0,842	1,316	

MOYENNE	30,8	46,8	42,6	55	57	57,3	60,3	51	52,1	0,806	0,677	0,983	1,190	1,121	1,204	0,861	0,981
DS	12,6	13,6	15,6	26,1	28,1	26,1	26,3	17,7	21	0,803	0,777	1,121	1,324	1,093	1,076	0,768	1,056

TABLEAU IV - HYPERGASTRINEMIE PROVOQUEE : Valeurs absolues et pourcentages d'augmentation

GRUPE II : RGO avec lésions oesophagiennes sévères

N°	S E X E	A G E	GASTRINEMIE (pg/ml)										AUGMENTATION / G. BASALE									
			0	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'			
1	H	53	14	25	30	35	46	46	43	32	18	0,786	1,143	1,500	2,286	2,286	2,071	1,286	0,286			
2	H	27	47,5	60	82	82	100	100	100	90	76	0,263	0,723	0,726	1,105	1,105	1,105	0,895	0,600			
3	H	61	17	15	13	18	19	16	18	25	17	0	0	0	0,118	0	0	0,470	0			
4	H	49	7,5	15	22	35	15	15	10	10	10	1	1,923	3,367	1,667	1,667	0,333	0,333	0,333			
5	F	46	9,5	18	28	22	15	10	10	10	10	0,895	1,947	1,316	0,579	0,053	0,053	0,053	0,053			
6	H	32	9,5	30	45	65	15	17	40	40	37	2,158	3,737	5,842	0,579	0,789	3,211	3,211	2,895			
7	F	72	21,5	31	66	58	54	54	52	70	38	0,442	2,070	1,698	1,512	1,512	1,419	2,256	0,767			
8	H	65	19	31	20	20	19	29	29	27	19	0,632	0,053	0,053	0	0,526	0,526	0,421	0			
9	F	79	68	235	234	275	300	260	250	240	260	2,456	2,456	3,044	3,412	2,824	2,676	2,529	2,824			
10	F	79	9,5	35	35	65	65	25	25	35	10	2,684	3,737	5,842	5,842	1,632	1,632	2,684	0			

MOYENNE	22,3	49,5	58,5	67,5	64,8	57,2	57,7	57,9	49,5	1,131	1,778	2,338	1,710	1,239	1,302	1,413	0,775
DS	11,6	39	38,4	44,8	36,6	32	30,4	28,8	32,2	0,400	0,558	0,902	0,750	0,388	0,466	0,480	0,474

GRUPE III - (TEMOINS)

TABLEAU III - HYPERGASTRINEMIE PROVOQUEE : Valeurs absolues et pourcentages d'augmentation

le groupe I et II semble beaucoup plus tardif puisqu'il est atteint à 30 minutes pour le groupe I et 40 minutes pour le groupe II. La flèche d'hypergastrinémie est plus élevée que celle des témoins dans le groupe I : ceci peut s'expliquer encore une fois, par l'hétérogénéité de ce groupe. Par contre, en ce qui concerne le groupe II, la flèche apparaît nettement plus faible que pour les témoins. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative ($p > 0,1$) entre ces deux groupes.

Au total, l'hypergastrinémie provoquée ne permet pas de montrer statistiquement une différence significative des possibilités sécrétoires des cellules G entre groupes malades et groupe témoins. On peut cependant observer un certain décalage chronologique de la réponse gastrinique au repas d'épreuve et, peut-être pour le groupe II, une diminution d'amplitude de cette réponse.

II - EVALUATION QUANTITATIVE DES CELLULES "G".

Dans le tableau V sont rapportés à la fois les résultats de l'histologie standard faite sur les prélèvements biopsiques et les résultats de l'évaluation quantitative des cellules à gastrine. Ces derniers sont donnés en nombre moyen de cellules par unité de surface et par malade. Les moyennes de chaque groupe sont données avec les déviations standard correspondantes.

1 - Histologie standard

L'étude histologique des biopsies prélevées au niveau de l'antre prépylorique, a montré l'existence de lésions muqueuses chez tous les malades du groupe I et du groupe II, sauf un.

	£	G
1	15,59	
2	27,85	
3	21,70	
4	23,3	
5	31,75	
6	66,40	
7	21,32	
8	16,18	

	Histologie	£	G
1	Atrophie modérée	27,08	
2	Atrophie modérée	16,1	
3	Atrophie	12,17	
4	Atrophie	15,07	
5	Atrophie modérée	20,8	
6	Atrophie	27,71	

	Histologie	£	G
1	Atrophie modérée	23,83	
2	Normal	29,82	
3	Métaplasie intest modérée	27,88	
4	Gastrite intestinale	37,70	
5	Gastrite intes.	19,66	
6	Métaplasie intestinale	9,6	

MOYENNE	28,01
DS	6,80

GROUPE III

MOYENNE	19,82
DS	2,62

GROUPE II

MOYENNE	24,74
DS	3,87

GROUPE I

TABEAU V - HISTOLOGIE STANDARD ET EVALUATION QUANTITATIVE DES CELLULES "G"

(groupe I, n°2). Dans le groupe I, qui comprend les malades ayant des lésions modérées d'oesophagite, dans un cas la muqueuse était normale (cas n°2), dans deux cas il existait une gastrite intersticielle (cas n° 4 et 5), dans un cas on notait une atrophie muqueuse modérée (cas n°1) et dans deux cas une métaplasie intestinale modérée (cas n°3 et 6). Dans le groupe II tous les malades présentaient une gastrite atrophique.

Il semble donc que les lésions observées dans le groupe II soient beaucoup plus sévères que dans le groupe I et qu'il existe une certaine corrélation entre la sévérité du reflux gastro-oesophagien et l'importance des lésions atrophiques antrales.

2 - Cellules à gastrine

L'étude du test "t" montre qu'il n'y a aucune différence significative ni entre le groupe I et le groupe témoin ($p > 0,1$), ni entre le groupe II et le groupe témoin ($p > 0,05$). On ne note aucune différence significative entre les deux groupes de malades.

Si on ne considère que les moyennes, il apparaît que dans le groupe témoin (groupe III), le nombre de cellules à gastrine ($28,01 \pm 6,8$) est plus élevé que dans le groupe I ($24,74 \pm 3,87$) et surtout que dans le groupe II ($19,82 \pm 2,62$). Il semble donc exister une certaine tendance à la corrélation entre l'existence et la sévérité des lésions oesophagiennes secondaires au RGO et la diminution du nombre de cellules à gastrine de l'antrum.

III - DISCUSSION

Sur un plan purement statistique les résultats d'hypergastrinémie et d'évaluation quantitative des cellules ne prêtent à aucune discussion : il n'existe aucune différence significative entre les groupes I, II et III. Cependant l'analyse des résultats permet de noter : 1) un retard du pic d'hypergastrinémie dans les groupes de malades par rapport au groupe de témoins ; 2) une flèche d'hypergastrinémie plus faible dans le groupe de malades ayant des lésions sévères d'oesophagite, que dans le groupe de sujets témoins ; 3) une atteinte plus sévère de la muqueuse de l'antré dans les groupes de malades avec une tendance à la corrélation dans le degré de sévérité des lésions peptiques ; 4) une diminution du nombre de cellules à gastrine chez les sujets présentant un reflux gastro-oesophagien avec, là encore, une certaine tendance à la corrélation avec la sévérité du reflux.

Malgré les résultats statistiques non significatifs, il semble exister quelques éléments en faveur de l'hypothèse que nous avons proposée. L'hétérogénéité des résultats, dans chaque groupe et pour chacun des paramètres étudiés permet de penser qu'il existe vraisemblablement quelques critiques à formuler concernant les méthodes utilisées.

CRITIQUE DES METHODES

1- Le nombre de malades compris dans chaque groupe est faible et à la limite de l'interprétation statistique.

2- La distinction des malades en 2 groupes reste grossière . Il serait nécessaire pour obtenir une meilleure

précision et une meilleure signification des résultats, de multiplier les groupes de malades suivant le degré de sévérité du reflux gastro-oesophagien. On obtiendrait ainsi vraisemblablement une meilleure homogénéité des éléments distinctifs et des résultats pour chacun de ces groupes.

3- Si le dosage radio-immunologique de la gastrine est actuellement précis, deux faits méritent d'être signalés :

- Les différentes fractions connues de la gastrine peuvent avoir des propriétés immuno-réactives différentes.

- L'épreuve d'hypergastrinémie provoquée n'est pas à l'heure actuelle parfaitement codifiée. Il n'est pas certain que la composition du repas que nous avons utilisé donne une stimulation sécrétoire maximale. De plus la chronologie des différents prélèvements peut ne pas refléter parfaitement l'intensité de la réponse aux stimuli.

4- L'évaluation quantitative des cellules à gastrine de l'antrum par la méthode à la peroxydase n'a été faite jusqu'ici que sur des pièces opératoires. Il est certain que le caractère limité des prélèvements biopsiques utilisés dans cette étude modifie l'interprétation des chiffres obtenus, et des études contrôlées ultérieures sont encore nécessaires pour obtenir une corrélation satisfaisante entre les résultats obtenus sur petites biopsies et l'évaluation de la masse cellulaire "G" de l'antrum.

CONCLUSION

L'étude de la masse cellulaire "G" fonctionnelle que nous avons faite n'a pas permis de mettre formellement en évidence sa diminution chez les malades ayant un reflux gastro-oesophagien. Une certaine tendance se dessine cependant à l'analyse des résultats qui pourrait plaider en faveur de l'hypothèse proposée. Le rôle de la gastrite antrale par reflux biliaire au cours de hernies hiatales ne peut être négligé. S'il ne s'agit pas d'un facteur déterminant dans la survenue du reflux gastro-oesophagien, la tendance des résultats obtenus doit nous inciter à poursuivre ce travail en précisant les méthodes et le protocole d'étude.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
HIATUS OESOPHAGIEN ET JONCTION OESO-GASTRIQUE	4
Anatomie	5
Physiologie	9
SPHINCTER INFERIEUR DE L'OESOPHAGE -PHYSIOLOGIE	12
Etude manométrique	13
Contrôle nerveux et humoral	17
Régulation hormonale	19
Substances non hormonales	30
SPHINCTER INFERIEUR DE L'OESOPHAGE -	
PHYSIO-PATHOLOGIE	32
Méga-oesophage idiopathique	33
Maladie des spasmes étagés	34
Etats d'hypergastrinie	35
Sclérodermie	39
Reflux gastro-oesophagien	41
HYPOTHESE DE TRAVAIL	49
MATERIEL ET METHODES	57
RESULTATS	63
CONCLUSION	73

9. ATKINSON M, EDWARDS DAW, HONOUR AJ, ROWLANDS EN :
The oesophagogastric sphincter in hiatus hernia. *Lancet*, 1957,
2, 1138-1142.
10. BECKER HD, REEDER DD, THOMPSON JC : Effect of
glucagon on circulating gastrin. *Gastroenterology*, 1973, 65,
28-35.
11. BECKER HD, REEDER DD, LERMAN M, THOMPSON JC :
Effect of glucagon on circulating gastrin (Abstr.). *Gastro-
enterology*, 1972, 62, 720.
12. BEDI BS, DEBAS HT, GILLESPIE G, GILLESPIE IE:
Effect of bile salts on antral gastrin release. *Gastroenterology*,
1971, 60, 256-262.
13. BEELEY M, GRECH P : Pyloric incompetence in chronic
non specific lung disease. *Gut*, 1971, 12, 102-106.
14. BEHAR J, BIANCANI P, SPIRO HM, STORER EH :
Effect of an anterior fundoplication on lower esophageal
sphincter competence. *Gastroenterology*, 1974, 67, 209-215.
15. BENEVENTANO TC, SCHEIN CJ : Pyloric sphincter
incompetence in man. A physiological variant. *Gastroenterology*,
1970, 59, 518-521.
16. BENNETT A, FLESHER B : Prostaglandins and the
gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1970, 59, 790-900.
17. BENNETT A : Effect of gastrin on isolated smooth muscle
preparations. *Nature*, 1965, 208, 170-173.

18. BENNETT A, MISIEWICZ JJ, WALLER SL : Analysis of the motor effects of gastrin and pentagastrin on the human alimentary tract in vivo. *Gut*, 1967, 8, 470-474.
19. BERGSTROM S, CARLSON LA, WEEKS JR : The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol Rev*, 1968, 20, 1-48.
20. BERNSTEIN LM, BAKER LA : A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology*, 1958, 34, 760-781.
21. BETTARELLO A, TUTTLE SG, GROSSMAN MI : Effect of autonomic drugs on gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*, 1960, 39, 340-346.
22. BIANCANI P, GOYAL RK, PHILLIPS A, SPIRO HM : Mechanics of sphincter action. Studies of the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest*, 1973, 52, 2973-2978.
23. BIRKETT D, SILEN W: Alteration of the physical pathways through the gastric mucosa by sodium taurocholate. *Gastroenterology*, 1974, 67, 1131-1138.
24. BLACK RB, RHODES J, HOLE D : Measurements of bile damage to the gastric mucosa. The relation between the electrical potential difference and transmucosal movement of hydrogen and sodium ion. *Am J Dig Dis*, 1973, 18, 411-415.
25. BLACKWOOD WD : Pylorus identification. *Gastroenterology*, 1969, 57, 163-167.

26. BLOOM AA, STEKELMAN M, VARADEE R, CARVAJAL S, DAVIDSON M : Resting pressures in the lower esophageal sphincter. *Am J Dig Dis*, 1974, 19, 1120-1123.
27. BOMME A : Comparaison entre les résultats de la radiologie et de l'endoscopie dans l'étude des hernies hiatales. Thèse Médecine AMIENS, 1975, 71p.
28. BOTHA GSM, ASTLEY R, CARRE IJ : A combined cineradiographic and manometric study of the gastroesophageal junction. *Lancet*, 1957, 1, 659-662.
29. BUTTERFIELD DG, STRUTHERS JE Jr, SHOWALTER JP : A test of gastroesophageal sphincter competence. The common cavity test. *Am J Dig Dis*, 1972, 17, 415-421.
30. CAPPER WM, AIRTH GR, KILBY JO : A test for pyloric regurgitation. *Lancet*, 1966, 2, 621-623.
31. CAPRON JP, DUPAS JL, LORRIAUX A : Hernie hiatale et béance pylorique. *Nouv Presse Med*, 1973, 2, 2822.
32. CASTELL DO : Acid perfusion revisited. *Am J Dig Dis*, 1974, 19, 874-875.
33. CASTELL DO, FARRELL RL : Weak gut sphincters in pernicious anemia. *N Engl J Med*, 1973, 289, 1146-1147.
34. CASTELL DO, HARRIS LD : The link between control of gastric acid secretion and control of lower esophageal sphincter strength. (Abstr.). *Gastroenterology*, 1969, 56, 1249.

35. CASTELL DO, HARRIS LD : Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. N Engl J Med, 1970, 282, 886-889.

36. CASTELL DO, LEVINE SM : Lower esophageal sphincter response to gastric alkalinization. A new mechanism for treatment of heartburn with antacids. Ann Intern Med, 1971, 74, 223-227.

37. CHRISTENSEN J: Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter. J Clin Invest, 1970, 49, 681-691.

38. CHRISTOFOROV B : Reflux gastro-oesophagiens graves, oesophagites peptiques, ulcères de l'oesophage. Etude de 72 cas observés chez l'adulte. Thèse Médecine Paris, 1967, n°868, 86p'.

39. CLARK CG, VANE JR : The cardiac sphincter in the cat. Gut, 1961, 2, 252-262.

40. COCHRAN KM, MACKENZIE JF, RUSSELL RI : Role of taurocholic acid in production of gastric mucosal damage after ingestion of aspirin. Br Med J, 1975, 1, 183-185.

41. COCKING JB, GRECH P : Pyloric reflux and the healing of gastric ulcers. Gut, 1973, 14, 555-557.

42. CODE CF : On pyloric sphincter incompetence in man. Gastroenterology, 1970, 59, 645-646.

43. CODE CF, SCHLEGEL JF : The pressure profile of the gastro-esophageal sphincter in man; an improved method of detection. Mayo Clin Proc, 1958, 33, 406-414.

44. COHEN BR: "Cardiospasm" in achalasia; demonstration of an abnormally elevated esophagogastric sphincter pressure with partial relaxation on swallowing. (Abstr.) Gastroenterology, 1965, 48, 864.
45. COHEN BR, GUELRUD M : Cardiospasm in achalasia: demonstration of supersensitivity of the lower esophageal sphincter. (Abstr.). Gastroenterology, 1971, 60, 769.
46. COHEN S : Hypogastrinemia and sphincter incompetence. N Engl J Med, 1973, 289, 215-216.
47. COHEN S: "What is physiological?" An answer! Gastroenterology, 1974, 66, 479-480.
48. COHEN S : Does gastrin play a role in the pathogenesis of lower esophageal sphincter incompetence. Digestion, 1974, 10, 298-300.
49. COHEN S : Augmentation of the neural inhibitory response of the lower esophageal sphincter. Proc Soc Exp Biol Med, 1974, 145, 1004-1007.
50. COHEN S, FISHER R, LIPSHUTZ W, TURNER R, MYERS A, SCHUMACHER R : The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. J Clin Invest, 1972, 51, 2663-2668.
51. COHEN S , FISHER R, TUCH A : The site of denervation in achalasia. Gut, 1972, 13, 556-558.
52. COHEN S , HARRIS LD : Strength of the lower esophageal sphincter: its measurement, modification and genesis. (Abstr.). Gastroenterology, 1968, 54, 1227.

53. COHEN S, HARRIS LD : The adaptive response of the lower esophageal sphincter. (Abstr.). Clin Res, 1969, 17, 300.
54. COHEN S, HARRIS LD : Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal sphincter strength. Gastroenterology, 1970, 58, 157-162.
55. COHEN S, HARRIS LD : Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? N Engl J Med, 1971, 284, 1053-1056.
56. COHEN S , HARRIS LD : The lower esophageal sphincter. Progress in Gastroenterology - Gastroenterology, 1972, 63, 1066-1073.
57. COHEN S, LIPSHUTZ W : Lower esophageal sphincter dysfunction in achalasia. Gastroenterology, 1971, 61, 814-820.
58. COHEN S, LIPSHUTZ W : Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin. J Clin Invest, 1971, 50, 449-454.
59. COHEN S, LIPSHUTZ W, HUGHES W : Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of lower esophageal sphincter hypertension in achalasia. J Clin Invest, 1971, 50, 1241-1247.
60. COLE GJ, CONNELL AM : Gastrin, acid and bile. Gut, 1968, 9, 638-640.
61. CREAMER B, HARRISON GK, PIERCE JW : Further observations on the gastroesophageal junction. Thorax, 1959, 14, 132-137.

62. CREAMER B, OLSEN AM, CODE CF : The esophageal sphincters in achalasia of the cardia (cardiospasm). Gastroenterology, 1957, 33, 293-301.
63. CRISPIN JS, McIVER DK, LIND JF : Manometric study of the effect of vagotomy on the gastroesophageal sphincter. Can J Surg, 1967, 10, 299-303.
64. CROZAT G : Signes dynamiques et étude du reflux gastro-oesophagien chez l'homme. Thèse Paris 1968, n°277, 78p.
65. CRUMLIN MKH, STOL DW, MURPHY GM, COLLIS JL : The pattern of bile salt reflux and acid secretion in sliding hiatal hernia. Br J Surg, 1974, 61, 611-616.
66. CSENNDES A, ACEVEDO JC : Resting gastroesophageal sphincter pressure in patients with gastric or duodenal ulcer. Digestion, 1974, 10, 282-286.
67. CSENNDES A, LARRAIN A : Effect of posterior gastropexy on gastroesophageal sphincter pressure and symptomatic reflux in patients with hiatal hernia. Gastroenterology, 1972, 63, 19-24.
68. DAVENPORT HW : Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. Gastroenterology, 1968, 54, 175-181.
69. DAVENPORT HW : The gastric mucosal barrier. Digestion, 1972, 5, 162-165.
70. DAVISON JS : The nature of gastrin's action on the lower esophageal sphincter. Gastroenterology, 1974, 67, 558-559.

71. DEBRAY C, JOURDE L, HARDOUIN JP, JOUBAUD F :
Les signes radiologiques indirects des hernies hiatales par
l'hiatus oesophagien du diaphragme chez l'adulte .
Arch Fr Mal App Dig, 1958, 47, 453-464.
72. DELANEY JP, CHENG JWB, BUTLER BA, RITCHIE WP Jr .
Gastric ulcer and regurgitation gastritis. Gut, 1970, 11, 715-719.
73. DENNISH GW, CASTELL DO : Inhibitory effect of smoking
on the lower esophageal sphincter. N Engl J Med, 1971, 284,
1136-1137.
74. DENNISH GW, CASTELL DO : Caffeine and the lower
esophageal sphincter. Am J Dig Dis, 1972, 17, 993-996.
75. DETRIE P , CACHIN M, PERGOLA F, PARNAUD E,
LE GLAND G: Les modifications du pylôre au cours des
hernies hiatales de l'adulte. Arch Fr Mal App Dig, 1967,
56 , 17-31.
76. DIAMANT NE, AKIN AN : Effects of gastric contractions
on the lower esophageal sphincter. Gastroenterology, 1972,
63, 38 -44.
77. DILAWARI JB, MISIEWICZ JJ : Action of oral metoclopramide
on the gastroesophageal junction in man. Gut, 1973, 14, 380-382.
78. DI MARINO AJ, COHEN S: Characteristics of lower esophageal
sphincter function in symptomatic diffuse esophageal spasm.
Gastroenterology, 1974, 66, 1-6.
79. DODDS WJ, HOGAN WJ, MILLER WN, ARNDORFER RC,
BARRERAS RF : Relationship between serum gastrin levels
and lower esophageal sphincter pressure in fasting subjects.
(Abstr.) Gastroenterology, 1974, 66, 686.

80. DODDS WJ, HOGAN WJ, MILLER WN, BARRERAS RF, ARNDORFER RC, STEF JJ : Relationship between serum gastrin concentration and lower-esophageal sphincter pressure
Am J Dig Dis, 1975, 20, 201-207.
81. DODDS WJ, HOGAN WJ, STEF JJ, MILLER W, ARNDORFER RC : Effect of increased intra-abdominal pressure on lower esophageal sphincter (LES) pressure : a reappraisal. Clin Res, 1973, 21, 825.
82. DODDS WJ, STEWART ET, HOGAN WJ, STEF JJ, ARNDORFER RC : Effect of esophageal movement on lower esophageal sphincter (LES) pressure recording. (Abstr.) Gastroenterology, 1974, 66 , 685
83. DONALDSON RM : Breakdown of barriers in gastric ulcer .
N Engl J Med, 1973, 288, 316-317
84. DONNER MW, SILBINGER ML , HOOKMAN P, HENDRIX TR :
Acid-barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis. Radiology , 1966, 87 , 220- 225.
85. DUBARRY JJ : Hernie hiatale et béance du pylore. Nouv Presse Med , 1974, 3, 527
86. DUBARRY JJ, QUINTON A : Prolapsus de la muqueuse antrale.
L'Antre Gastrique, Masson Ed Paris 1969, 189-200.
87. DU PLESSIS DJ : Pathogenesis of gastric ulceration . Lancet, 1965, 1, 974-978.
88. ECKARDT V, WEIGAND H : Supersensitivity to pentagastrin in diffuse esophageal spasm. Gut, 1974, 15, 706 - 709

89. EDWARDS DAW : Sphincter mechanisms in the gastrointestinal tract. Am J Dig Dis, 1967, 12, 267-276.

90. EDWARDS DAW : Progress report. The oesophagus . Gut, 1971, 12, 948-956.

91. FARRELL RL, CASTELL DO : The abnormal lower esophageal sphincter in pernicious anemia. Clin Res, 1972, 20, 453.

92. FARRELL RL, CASTELL DO, Mc GUIGAN JE : Measurements and comparisons of lower esophageal sphincter pressures and serum gastrin levels in patients with gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1974, 67, 415- 422

93. FARRELL RL, NEBEL OT, Mc GUIRE AT, CASTELL DO: The abnormal lower oesophageal sphincter in pernicious anemia. Gut, 1973, 14, 767-772.

94. FARELL RL, ROLING GT, CASTELL DO : Cholinergic response of the lower esophageal sphincter. Am J Physiol , 1972, 222, 967-972

95. FARELL RL, ROLING GT, CASTELL DO : Stimulation of the incompetent lower esophageal sphincter : a possible advance in therapy of heartburn. Am J Dig Dis, 1973, 18, 646-650.

96. FARRELL RL ROLING GT, CASTELL DO : Cholinergic therapy of chronic heartburn. A controlled trial. Ann Intern Med, 1974, 8, 573-576.

97. FAUCON G: Les sphincters de l'estomac (Etude expérimentale de leur innervation). Ed Vitte, Lyon 1956 , 293 p.

98. FERRIER JP : Reflux duodéno-gastrique, gastrite et ulcère. Arch Fr Mal App Dig, 1973, 62, 289-292.
99. FISHER R COHEN S: Physiological characteristics of the human pyloric sphincter. Gastroenterology, 1973, 64, 67-75.
100. FISHER RS , COHEN S : Pyloric sphincter dysfunction, in patients with gastric ulcer. N Engl J Med, 1973, 288, 273-276
- 101 FISHER R, DIMARINO AJ , COHEN S : Mechanisms of cholecystokinin-induced inhibition of lower esophageal sphincter pressure (Abstr.) : Clin Res ,1973, 21, 825.
102. FISHER RS, LIPSHUTZ W, COHEN S : The hormonal regulation of pyloric sphincter function . J Clin Invest, 1973, 52, 1289- 1296.
103. FLINT FJ, GRECH P : Pyloric regurgitation and gastric ulcer. Gut 1970, 11 ,735-737.
- 104 FRANK SA, WALKER CO, FORDTRAN J S : The effect of continuous pentagastrin (PG) infusion on lower esophageal sphincter pressure (Abstr.) Gastroenterology, 1973, 64,728.
105. FYKE FE jr, CODE CF, SCHLEGEL JF : The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. Gastroenterologia, 1956, 86, 135-150.
106. GILES GR , CLARK CG, BUCHAN R: The effect of esophageal perfusion with acid on basal gastric secretion. Gut, 1968 , 9, 52-56.
- 107 GILES GR , HUMPHRIES C, MASON MC, CLARK CG: Effect of pH changes on the cardiac sphincter . Gut, 1969, 10, 852-856.

108. GILES GR, MASON MC, HUMPHRIES C, CLARK CG : Action of gastrin on the lower oesophageal sphincter in man. Gut, 1969, 10, 730-734.
109. GILLISON EW, CAPPER WM, AIRTH GR, GIBSON MJ, BRADFORD I : Hiatus hernia and heartburn. Gut, 1969, 10, 609-613.
110. GOLDBLATT MW : A depressor substance in seminal fluid. J Soc Chem Ind, 1933, 52, 1056-1057.
111. GOYAL RK : Does gastrin act via cholinergic neurons to maintain basal lower-esophageal-sphincter pressure ? N Engl J Med, 1974, 291, 849-850.
112. GOYAL RK, RATTAN S : Mechanism of the lower oesophageal sphincter relaxation. Action of prostaglandin E1 and theophylline. J Clin Invest, 1973, 52, 337-341.
113. GOYAL RK, RATTAN S, HERSH T : Comparison of the effects of prostaglandins E1, E2, and A2, and hypovolumic hypotension on the lower esophageal sphincter. Gastroenterology, 1973, 65, 608-612.
114. GREGORY RA, TRACY HJ : The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. I- The isolation of two gastrins from hog antral mucosa. Gut, 1964, 5, 103-117.
115. GREGORY RA, TRACY HJ : Isolation of two minigastrins from Zollinger-Ellison tumour tissue. Gut, 1974, 15, 683-685.
116. GROSSMAN MI : Gastrin, cholecystikinin and secretin act on one receptor. Lancet, 1970, 1, 1088-1089.

- 117 GROSSMAN MI : What is physiological? *Gastroenterology*, 1973, 65, 994.
- 118 GROSSMAN MI : lower-esophageal-sphincter response to pentagastrin. *N Engl J Med* , 1973, 289, 981.
119. GROSSMAN MI : Restoration of lower-esophageal-sphincter function by operation. *N Engl J Med*, 1975, 292, 316-317.
- 120 GROSSMAN MI, STURDEVANT R : Does hiatal hernia affect sphincter competence ? *Gastroenterology*, 1974, 67, 1298.
121. GUIVARC'H M : De l'hiatus normal à la hernie hiatale. Notions anatomiques, topographiques et physiopathologiques. *Rev Prat*, 1973, 23, 1309-1318.
- 122 HADDAD JK : Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures. *Gastroenterology*, 1970, 58, 175-184.
123. HANSKY J, CAIN MD : Radioimmune assay of gastrin in human serum. *Lancet* 1969, 2, 1388-1390.
124. HANSKY J, ROYLE JP, SOVENY C, KORMAN MG : Relationships of immuno-reactivity to biological activity of gastrin. (Abstr.) *Gastroenterology*, 1973, 64, 739.
125. HANSKY J, SOVENY J, KORMAN MG : Effect of secretin on serum gastrin measured by immunoassay. *Gastroenterology*, 1971, 61, 62-68.
126. HANSKY J, SOVENY C, KORMAN MG : The effect of glucagon on serum gastrin. I. Studies in normal subjects. *Gut*, 1973, 14, 457-458.

127. HARDOUIN JP : Les hernies hiatales et le reflux gastro-oesophagien. (chez l'adulte exclusivement). Rev Prat , 1969, 19, 2579-2586.

128. HARRIS LD, POPE CE II : "Squeeze" vs. resistance ; an evaluation of the mechanism of sphincter competence. J Clin Invest 1964, 43 2272, 2278.

129. HARRIS LD, POPE CE II : The pressure inversion point ; its genesis and reliability. Gastroenterology, 1966, 51, 641-648.

130. HIGGS RH, CASTELL DO : Cholinergic stimulation of the lower esophageal sphincter in patients with vagotomy and antrectomy. Am J Dig Dis 1975, 20, 195-200.

131. HIGGS RH, SMYTH RD , CASTELL DO : Gastric alkalization. Effect on lower-esophageal- sphincter pressure and serum gastrin. N Engl J Med, 1974, 291, 486-490.

132. HOBBSLEY M : Pyloric reflux : a modification of the two-component hypothesis of gastric secretion. Clin Sci Molec Med, 1974, 47, 131-141.

133. HUBEL KA : Secretin : a long progress note. Gastroenterology, 1972, 62, 318-341.

134. INGELFINGER FJ : Esophageal motility . Physiol Rev , 1958, 38, 533-584.

135. ISENBERG J, CSENDES A, WALSH JH . Resting and pentagastrin-stimulated gastroesophageal sphincter pressure in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology, 1971, 61, 655-658.

136. ISENBERG J, CSENDES A, WALSH JH : Gastro-oesophageal sphincter pressure in pernicious anaemia and Zollinger-Ellison Syndrome . Lancet 1971 , 1 , 972 - 973.
137. ISMAIL-BEIGI F , HORTON PF , POPE CE II : Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. Gastroenterology, 1970, 58, 163 - 174.
138. IVEY KJ : Pyloric sphincter incompetence in man. A non physiological variant. Gastroenterology, 1971 , 61, 558-559.
139. IVEY KJ : Gastric mucosal barrier - Recent advances . Acta Hepato-Gastroenterol, 1973 , 20 , 517 - 524.
140. JAFFER SS , MAKHLOUF GM , SCHORR BA , ZFASS AM : Nature and kinetics of inhibition of lower esophageal sphincter pressure by glucagon. Gastroenterology, 1974 , 67 , 42-46.
141. JANOWITZ HD : Bile in the stomach. Gastroenterology, 1969 , 57 , 356 - 357.
142. JENNEWEIN HM , WALDECK F , SIEWERT R , WEISSER F, THIMM R : The interaction of glucagon and pentagastrin on the lower oesophageal sphincter in man and dog. Gut, 1973 , 14 , 861 - 864.
143. JOHNSON AG : Cholecystectomy and gallstone dyspepsia. Clinical and physiological study of a symptom complex. Ann R Coll Surg Engl, 1975 , 56 , 69 - 80.
144. JOHNSON HD : Opening of the cardia and hiatus hernia. Surgery, 1967 , 61, 177 - 182.

145 JOHNSON HD : Does hiatal hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter ? N Engl J Med, 1973, 289, 1039-1040.

146. JOHNSON LR. What is physiological ? An old approach. Gastroenterology, 1974, 67, 1302-1303.

147. JOHNSON LR, GROSSMAN MI : Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin. Am J Physiol, 1969, 217, 1401-1404.

148. JOHNSON LR, GROSSMAN MI : Intestinal hormones as inhibitors of gastric secretion. Gastroenterology, 1971, 60, 120-144.

149. JORPES JE : The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. Gastroenterology, 1968, 55, 157-164.

150. KANTROWITZ PA, CORSON JG, FLEISCHLI DJ, SKINNER DB: Measurement of gastro-esophageal reflux. Gastroenterology, 1969, 56, 666-674.

151 KAYE MD, SHOWALTER JP : Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal subjects. Gastroenterology 1971, 61, 213-223.

152. KAYE MD, SHOWALTER JP : Normal deglutitive responses of the human loweroesophageal sphincter. Gut, 1972, 13, 352-360.

153. KAYE MD, SHOWALTER JP : Measurement of pressure in the lower esophageal sphincter. The influence of catheter diameter. Am J Dig Dis 1974, 19, 860-863.

154. KAYE MD ,SHOWALTER JP : Pyloric incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. J Lab Clin Med, 1974, 83, 198-206.
155. KEET AD, HEYDENRYCK JJ : Hiatus hernia , pyloric muscle hypertrophy and contracted pyloric segment in adults. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1971, 113, 217-228 .
156. KELLEY ML FRIEDLAND HL : Gastroesophageal sphincteric pressures before and after oral anticholinergic drug and placebo administration. Am J Dig Dis, 1967, 12, 823-833.
157. KELLEY ML, WILBUR DL, SCHLEGEL JF : Deglutitive response in the gastroesophageal sphincter of healthy human beings. J Appl Physiol, 1960, 15, 483-488.
158. KLINE M, CURRY N, STURDEVANT RAL, Mc CALLUM RW: Effect of gastric alkalization on lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin. (Abstr.). Gastroenterology, 1974, 66, 724.
159. KLINE M, Mc CALLUM R, CURRY N : Effect of gastric alkalisation on lower esophageal sphincter pressure. Clin Res, 1974, 22, 172 A.
160. KORMAN MG, SOVENY C, HANSKY J : Effect of food on serum gastrin evaluated by radio immunoassay. Gut, 1971, 12, 619-624.
161. KORMAN MG, SOVENY C, HANSKY J : The effect of glucagon on serum gastrin. II. Studies in pernicious anemia and the Zollinger-Ellison syndrome. Gut, 1973, 14, 459-461.

162. KORMAN MG, STRICKLAND RG, HANSKY J : Serum gastrin in chronic gastritis. Br Med J, 1971, 2, 16-18.

163. KORMAN MG, STRICKLAND RG, HANSKY J: The functional "G" cell mass in atrophic gastritis. Gut, 1972, 13, 349-351.

164. KRAMER P : Esophagus. Progress in gastroenterology. Gastroenterology, 1968, 54, 1171-1192.

165. KUN T, STURDEVANT R, PISES P : Effect of graded doses of pentagastrin on lower esophageal sphincter pressure in duodenal ulcer patients and non duodenal ulcer subjects. Clin Res, 1973, 21, 259.

166. KUNATH U, HOLLEVOET J : Die pentagastrinwirkung auf den unteren Speiseröhrenverschluss. Eine tierexperimentelle Untersuchung. Langenbecks Arch Chir, 1974, 336, 235-246.

167. LAMBERT R : Chronic gastritis. A Critical study of the progressive atrophy of the gastric mucosa. Digestion, 1972, 7, 83-126.

168. LAWSON HH : Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions . Lancet, 1964, 1, 469-472.

169. LENDRUM FC : Anatomic features of the cardiac orifice of the stomach . Arch Intern Med, 1937, 59, 474.

170. LERCHE W: The esophagus and pharynx in action. Thomas CC, Springfield, Illinois, 1950, 1 vol, 222p.

171. LICHTER I : Measurement of gastroesophageal acid reflux : its significance in hiatus hernia. Br J Surg , 1974, 61, 253-258.

172. LIND JF, COTTON DJ, BLACHARD R : Effect of thoracic displacement and vagotomy on the canine gastroesophageal junctional zone. *Gastroenterology*, 1969, 56, 1078-1085.
173. LIND JF, CRISPIN JS, Mc IVER DK : The effect of atropine on the gastro-esophageal sphincter. *Can J Physiol Pharmacol*, 1968 46, 233-238.
174. LIND JF, WARRIAN WG, WANKLING WJ : Responses of the gastroesophageal junctional zone to increases in abdominal pressure. *Can J Surg*, 1966, 9, 32-38.
175. LIPSHUTZ W, COHEN S : Physiological determinants of lower esophageal sphincter function. *Gastroenterology*, 1971, 61, 16-24.
176. LIPSHUTZ WH, ECKERT RJ, GASKINS RD, BLANTON DE, LUKASH WM : Normal lower -esophageal -sphincter function after surgical treatment of gastroesophageal reflux. *N Engl J Med*, 1974, 291, 1107-1110.
177. LIPSHUTZ WH, GASKINS RD, LUKASH WM, SODE J : Pathogenesis of lower esophageal sphincter incompetence. *N Engl J Med* , 1973, 289. 182-184.
178. LIPSHUTZ WH, GASKINS RD, LUKASH WM, SODE J : Hypogastrinemia in patients with lower esophageal sphincter incompetence. *Gastroenterology*, 1974, 67, 423-427
179. LIPSHUTZ W, HUGHES W, COHEN S : The genesis of lower esophageal sphincter pressure ; its identification through the use of gastrin antiserum. *J Clin Invest*, 1972, 51, 522-529.

180. LIPSHUTZ W, JACOBOWITZ D, COHEN S : Determinants of lower esophageal sphincter function. (Abstr.) Gastroenterology , 1971, 60, 783.

181. LIPSHUTZ W, TUCH AF, COHEN S : A comparison of the site of action of gastrin I on lower esophageal sphincter and antral circular smooth muscle. Gastroenterology, 1971, 61 , 454 - 460.

182. Mc CALL IW, DAVIES ER, DELAHUNTY JE : The acid-barium test as an index of intermittent gastro-oesophageal reflux Br J Radiol, 1973, 46, 578-584.

183. Mc CALL IW, HARVEY RF, OWENS CJ, CLENDINNEN BG : Relationship between changes in plasma gastrin and lower oesophageal sphincter pressure after meals. Br J Surg, 1975, 62, 15 - 18.

184. Mc GUIGAN JE : Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. Gastroenterology, 1968, 55, 315 - 327.

185. Mc GUIGAN JE, TRUDEAU WL : Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. N Engl J Med 1970, 282, 358 - 361.

186. MAGNUS HA, UNGLEY CC : The gastric lesion of pernicious anaemia, Lancet, 1938 , 1, 420 - 423.

187. MANN CV , ELLIS FH jr, SCHLEGEL JF, CODE CF :
Abdominal displacement of the canine gastroesophageal sphincter
Surg Gynecol Obstet, 1964 , 118 , 1008 - 1018.
188. MANN CV, GREENWOOD RK, ELLIS FH jr : The
esophagogastric junction. Surg Gynecol Obstet , 1964, 118,
853 - 862.
189. MEISS JH, GRINDLEY JH, ELLIS FH jr : The gastroesopha-
geal sphincter mechanism . J Thorac Surg , 1958 , 36 ,
156 - 165.
190. MIEDERER SE , KUTZ K, LINDSTAEDT H, STADELMANN O,
VETTER H, WOBSE E, ELSTER K : Antrummorphologie und
Serumgastrinspiegel bei Achlorhydrie. Dtsch Med Wochenschr ,
1975, 100, 51 - 53.
191. MISIEWICZ JJ, HOLDSTOCK DJ, WALLER SL : Motor
responses of the human alimentary tract to near-maximal infu-
sions of pentagastrin. Gut, 1967 , 8 , 463 - 469.
192. MISIEWICZ JJ, WALLER SL, ANTHONY PP, GUMMER JWP.
Achalasia of the cardia : pharmacology and histopathology of
isolated cardiac sphincteric muscle from patients with and
without achalasia. QJ Med , 1969, 38, 17 - 30.
193. MORRIS DW, SCHOEN H, BROOKS FP, COHEN S :
Relationship of serum gastrin and lower esophageal sphincter
pressure in normals and patients with antrectomy. (Abstr.)
Gastroenterology , 1974, 66, 750.
194. MYREN J, SERCK-HANSEN A.: Gastrosopic pyloric reflux,
gastric disease and acid secretion in man. Acta Hepato-Gastro-
enterol , 1973 , 20, 418 - 420.

195. NAGLER R , SPIRO HM : Experimental response of the inferior esophageal sphincter to elevated intragastric pressure Gastroenterology, 1961 , 40, 405.

196. NAHRWOLD DL : Bile as a gastric secretory stimulant . Surgery, 1972 , 71 , 157 - 160.

197. NEBEL OT , CASTELL DO : Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. Gastroenterology, 1972 , 63 , 778 - 783.

198. NEBEL OT , CASTELL DO : Inhibition of the lower esophageal sphincter by fat. A mechanism for fatty food intolerance. Gut 1973 , 14 , 270 - 274.

199. NEBEL OT , CASTELL DO : Kinetics of fat inhibition of the lower esophageal sphincter . J Appl Physiol , 1973 , 35 , 6 -8

200. O'BRIEN P, SILEN W : Effect of bile salts and aspirin on the gastric mucosal blood flow. Gastroenterology, 1973 , 64 , 246 - 253

201. OLSEN AM , SCHLEGEL JF , PAYNE WS : The hypotensive gastroesophageal sphincter. Mayo Clin Proc , 1973 , 48 , 165 - 172.

202. ONDETTI MA , RUBIN B , ENGEL SL , PLUSCEC J , SHEEHAN JJ : Cholecystokinin-Pancreozymin : Recent developments. Am J Dig Dis , 1970 , 15 , 149 - 156.

203. ORLANDO RC , BOZYMSKI EM : Heartburn in pernicious anemia : consequence of bile reflux. N Engl J Med , 1973 , 289 , 522 - 523.
204. PALMER ED : The hiatus hernia-esophagitis - esophageal stricture complex. Am J Med , 1968 , 44 , 566 - 579.
205. PATTRICK FG : Investigation of gastroesophageal reflux in various position with a two-lumen pH electrode . Gut , 1970 , 11 , 659 - 667.
206. PERT JH , DAVIDSON M , ALMY TP , SLEISENGER MH
Esophageal catheterization studies . I - The mechanism of swallowing in normal subjects with particular reference to the vestibule (esophagogastric sphincter). J Clin Invest , 1959 , 38 , 397-406.
207. PIRIS J , WHITEHEAD R : An immunoperoxidase technique for the identification of gastrin-producing cells. J Clin Pathol , 1974 , 27 , 798-799.
208. POLAK JM , HOFF BRAND AV , REED PI , BLOOM S ,
PEARSE AGE : Qualitative and quantitative studies of antral and fundic G cells in pernicious anaemia. Scand J Gastroenterol 1973 , 8 , 361- 367.
209. POPE CE : A dynamic test of sphincter strength : its application to the lower esophageal sphincter. Gastroenterology, 1967 , 52 , 779 - 786.
210. POPE CEII : The esophagus : 1967 to 1969 -Progress in gastroenterology.
Gastroenterology , 1970 , 59 , 460 - 476 , 615 - 629.

211. POPPEL H , LENTINO W , ZAINO C , JACOBSON H :
Closing mechanism of lower esophagus in man , radiologic
study of 500 muselected patients. JAMA , 1956 , 161 , 196-198.
212. POTET F , CONSTANTIN -VOILLEMOT N : La cellule
à gastrine dans l'estomac . Ann Anat Pathol , 1974 , 19 , 399-412.
213. RATTAN S , GOYAL R.K: Neural control of the lower
esophageal sphincter. J Clin Invest , 1974 , 54 , 899-906.
214. RATTAN S , HERSH T , GOYAL RK : Effect of prostaglandin
F2 α and gastrin pentapeptide on the lower esophageal sphincter.
Proc Soc Exp Biol Med , 1972 , 141 , 573 -575.
215. READ NW , GRECH P : Effect of cigarette smoking on
competence of the pylorus:Br Med J , 1973 , 3 , 313 -316.
216. REHFELD JF : Gastrins in serum . A review of gastrin
radioimmunnoanalysis and the discovery of gastrin heterogeneity
in serum. Scand J Gastroenterol, 1973 , 8 , 577 - 583.
217. RESIN H , STERN DH , STURDEVANT RAL , ISENBERG JI :
Effect of the C-terminal octapeptide of cholecystokinin on lower
esophageal sphincter pressure in man. Gastroenterology , 1973 ,
64 , 946-949.
218. RHODES J , BERNARDO DE , PHLLIPS SF , ROVELSTAD RA,
HOFMANN AF : Increased reflux of bile into the stomach in
patients with gastric ulcer. Gastroenterology , 1969 , 57,
241 - 252.

219. RINALDO JA , LEVEY JF : Correlation of several methods for recording esophageal sphincter pressures. Am J Dig Dis , 1968, 13, 882 - 890.
220. ROGERS AI , ROTHMAN SL , AROSTEGUI M : Lower esophageal sphincter (LES) responsiveness to postprandial antacids. Clin Res , 1974 , 22, 23 A.
221. ROLING GT , FARELL RL , CASTELL DO : Cholinergic response of the lower esophageal sphincter. Am J Physiol , 1972, 222, 967-972
222. ROSENBERG SJ , HARRIS LD : Heartburn and hormones : the mechanism of gastroesophageal sphincter incompetence (Abstr.) Gastroenterology, 1971, 60, 711.
223. ROSZKOWSKI A , GUILLOU P , GILES GR : The response of the lower oesophageal sphincter to a test-meal stimulus. Br J Surg , 1973 , 60, 489-493.
224. SALTER RH : Lower oesophageal sphincter therapeutic implications. Lancet , 1974 , 1, 347-349.
225. SANDMARK S : Insufficiency of the cardia. Physiological remarks. Acta Chir Scand (Suppl) , 1967, 356 B, 65- 70.
226. SIEGEL CI , HENDRIX TR : Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn. J Clin Invest, 1963, 42, 686-695.
227. SIEWERT R, WEISER F , JENNEWEIN HM , WALDECK F : Clinical and manometric investigations of the lower esophageal sphincter and its reactivity to pentagastrin in patients with hiatus hernia. LES-pentagastrin-test. Digestion, 1974, 10, 287-297.

228. SLADEN GE, RIDELL RH, WILLOUGHBY JMT :
Oesophagoscopy, biopsy, and acid perfusion test in diagnosis
of "reflux oesophagitis" Br Med J, 1975, 1, 71 - 76.
229. SMITH AN, HOGG D : Effect of gastrin II on the motility
of the gastrointestinal tract. Lancet , 1966, 1, 403 - 404.
230. SOLCIA E : The gastrin cell and the secretin cell.
Rendic Gastroenterol, 1972, 4, 22 - 30.
231. SORENSEN HR, BOESBY S, PEDERSEN SA : The effect
of prostaglandin E 1 on resting gastroesophageal sphincter
pressure in normal human subjects (Abstr.). Scan J Gastroenterol,
suppl, 1974, 9, 29.
232. SPENCER J : Hiatus hernia and oesophageal reflux. Pro
R Soc Med, 1972, 65, 8 - 10.
233. STERN H, KARAS LM, BLOOM DL, WINSHIP DH ,
MELNICK GS, THAYER WR jr, SPIRO HM : Evaluation of
factors involved in gastroesophageal reflux. J Thorac
Cardiovasc Surg, 1964, 48, 906 - 911.
234. STOL DW, MURPHY GM, LEIGH COLLIS J : Duodeno-
gastric reflux and acid secretion in patients with symptomatic
hiatal hernia. Scand J Gastroenterol, 1974, 9, 97 - 101.

235. STREMPLE JF : Serum gastrin levels in reflux esophagitis (Abstr.) Gastroenterology, 1974, 66, 785.

236. STRICKLAND RG, BHATHAL PS , KORMAN MG, HANSKY J
Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis.
Br Med J , 1971, 4, 451 - 453.

237. STRICKLAND RG , MACKAY IR : A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am J Dig Dis , 1973, 18, 426-440.

238. STURDEVANT R : Relation of hiatus hernia to esophageal sphincter competence. Gastroenterology, 1974, 66, 476- 477.

239. STURDEVANT RAL : Is gastrin the major regulator of lower esophageal sphincter pressure ? Gastroenterology, 1974, 67, 551- 553.

240. STURDEVANT R , KUN T : Studies on the mechanism of gastroesophageal sphincter incompetence. Rendic Gastroenterol, 1973, 5, 14.

241. STURDEVANT RAL, KUN T : Interaction of pentagastrin and the octapeptide of cholecystokinin on the human lower oesophageal sphincter. Gut, 1974, 15, 700 - 702.

242. SULLIVAN SN : Lower - oesophageal -sphincter relaxation is a myth. Lancet, 1974, 2, 809-810.

243. TRINDADE LM, ROSENBERG IL, ROZYCKI ZJ, GILES GR : The response of the lower oesophageal sphincter to maximal doses of pentagastrin. Br J Surg , 1975 , 62, 11-14.

244. TUCH A , COHEN S : Lower esophageal sphincter relaxation : studies on the neurogenic inhibitory mechanism. J Clin Invest, 1973, 52, 14-20.

245. TUTTLE SG, BETTARELLO A, GROSSMAN MI : Esophageal acid perfusion test and a gastroesophageal reflux test in patients with esophagitis. Gastroenterology, 1960, 38, 861-872.

246. TUTTLE SG, GROSSMAN MI : Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. Proc Soc Exp Biol Med, 1958, 98, 225- 227.

247. VANDERSTAPPEN G, TEXTER EC jr : Response of the physiologic gastroesophageal sphincter to increased intra-abdominal pressure. J Clin Invest , 1964, 43, 1856- 1868.

248. VANTRAPPEN G, LIENNER MD, IKEYA J, TEXTER EC jr, BARBORKA CJ : Simultaneous fluorocinematography and intraluminal pressure measurements in the study of esophageal motility Gastroenterology, 1958 , 35, 592 - 602.

249. VANTRAPPEN G, TEXTER EC jr, BARBORKA CJ . The closing mechanism at the gastroesophageal junction. Am J Med, 1960, 54, 564 - 577.

250. VENTAKACHALAM B : What is a normal esophagogastric junction ? Gastroenterology , 1972, 62, 521- 527.

251. VOILLEMOT N, POTET F, BROUSSE N , BROUSSE J: Gastrin cells in normal human stomach. 5e congrès mondial de gastroenterologie. Mexico, 13-18 oct. 1974.

252. VON EULER VS : On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vasiglandin). J Physiol , 1936, 88, 213 - 234.

253. WALDECK F, JENNEWEIN HM, SIEWERT R : The continuous withdrawal method for the quantitative analysis of the lower oesophageal sphincter (LES) in humans. Eur J Clin Invest , 1973, 3, 331 -337.

254. WANKLING WJ, WARRIAN WG, LIND JF : The gastro-oesophageal sphincter in hiatus hernia. Can J Surg, 1965, 8, 61-67

255. WEINSTEIN WM, BOGOCH ER, BOWES KI : The normal human esophageal mucosa : a histological reappraisal . Gastroenterology, 1975, 68, 40 - 44.

256. WILSON DE, GINSBERG B, LEVINE RA , WASHINGTON A : Effect of glucagon on histamine and pentagastrin stimulated canine gastric acid secretion and mucosal blood flow. Gastroenterology, 1972, 63, 45- 50.

257. WINANS CS : Attention of lower esophageal sphincter. Characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distension. Gastroenterology , 1972, 62, 380- 388.

258. WINANS CS : Testing the normal gastroesophageal junction. Gastroenterology, 1972, 62, 668 - 670.

259. WINANS CS , HARRIS LD : Quantitation of lower esophageal sphincter competence . Gastroenterology, 1967, 52, 773- 778.

260. WOLF BS : The esophagogastric closing mechanism. J Mt Sinai Hosp , 1960, 27, 404 - 416.

261. WORMSLEY KG : Aspects of duodeno-gastric reflux in man : Gut, 1972, 13, 243 - 250.

262. WORMSLEY KG, GROSSMAN MI : Inhibition of gastric acid secretion by secretin and by endogenous acid in duodenum. Gastroenterology, 1964, 47, 72 - 81.

263. YALOW R, BERSON SA : Radioimmuno assay of gastrin . Gastroenterology, 1970, 58, 1 - 14.

264. YALOW RS , BERSON SA : Further studies on the nature of immunoreactive gastrin in human plasma . Gastroenterology, 1971, 60, 203 - 214.

265. YALOW RS , WU N : Additional studies on the nature of big-big gastrin. Gastroenterology, 1973, 65, 19 - 27.

